POUR LA SCIENCE
Édition française de Scientific American
HORS-SÉRIE

M 01930 - 105H - F: 7,90 € - RD

NOVEMBRE-DECEMBRE 201
Nº 10

DEBAT
LA FIABILITÉ DES TESTS DE SANTÉ

EPIGENETIQUE
UN HÉRITAGE D'UN NOUVEAU GENRE

ALLIANCE
DOPÉS PAR LES GÈNES DU MICROBIOTE

METISSAGE
ON A TOUS EN NOUS DU NÉANDERTAL

GRAND TÉMOIN
AXEL KAHN

QUI SOMMES-NOUS ?

LES NOUVELLES RÉPONSES DE LA GÉNÉTIQUE

espions

exposition
15 octobre 2019
— 9 août 2020

cité
sciences
et industrie

en coproduction avec
LE BUREAU DES LEGENDES

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté • Égalité • Fraternité
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION
MINISTÈRE DE LA CULTURE

RESERVATION RECOMMANDÉE
ite-sciences.fr
#ExpoEspions
A> Porte de la Villette

TOE The Oligarchs Editions

DRM
DNRED

CANAL+ CNEWS Le Point POUR LA SCIENCE Qwant Europe 1

Tractfin

cea

POUR LA SCIENCE
Édition française de Scientific American
HORS-SÉRIE

www.pourlascience.fr
70 bis boulevard du Montparnasse – 75014 Pari
Tél. 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE
Directrice des rédactions: Cécile Lestienn

HORS-SERIE POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin
Réviseuses: Maud Bruguière, Anne-Rozenn Joubl

POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef: Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe: Marie-Neige Cordonnie
Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique: Philippe Ribeau-Gésipp
Community manager: Aëla Kervhuel

Conception graphique: William Londiche
Directrice artistique: Céline Lapert
Maquette: Pauline Bilbault, Raphaël Queruel, Ingrid Leroy
Réviseuse: Anne-Rozenn Jouble
Marketing & diffusion: Arthur Peys
Chef de produit: Charline Buché
Direction du personnel: Olivia Le Prévost
Secrétariat général: Nicolas Bréon
Fabrication: Marianne Sigogne et Zoé Farré-Vilalta
Directeur de la publication et gérant: Frédéric Mério
Anciens directeurs de la rédaction: Françoise Pétry et Philippe Boulanger
Conseiller scientifique: Hervé This
A également participé à ce numéro: William Rowe-Pirra

PRESSE ET COMMUNICATION
Susan Mackie
susan.mackie@pourlascience.fr • Tél. 01 55 42 85 05

PUBLICITÉ France
stephanie.jullien@pourlascience.fr

ABONNEMENTS
Abonnement en ligne: http://boutique.pourlascience.f
Courriel: pourlascience@abopress.fr
Tél.: 03 67 07 98 17
Adresse postale: Service des abonnements Pour la Science – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 67402 Illkirch Cedex
Tarifs d'abonnement 1 an (16 numéros)
France métropolitaine: 79 euros – Europe: 95 euros
Reste du monde: 114 euros

DIFFUSION
Contact kiosques: À Juste Titres ; Stéphanie Troyard Tél. 04 88 15 12 48
Information/modification de service/réassort: www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN
Acting editor in chief: Curtis Brainard
President: Dean Sanderson
Executive Vice President: Michael Florel

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents contenus dans la revue «Pour la Science», dans la revue «Scientific American», dans les livres édités par «Pour la Science» doivent être adressées par écrit à «Pour la Science S.A.R.L.» 62 rue du Faubourg Saint-Denis, 75010 Paris.
© Pour la Science S.A.R.L. Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous les pays. La marque et le nom commercial «Scientific American» sont la propriété de Scientific American, Inc. Licence accordée à «Pour la Science S.A.R.L.».
En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du droit de copie (20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Origine du papier: Italie
Taux de fibres recyclées: 0%
«Eutrophisation» ou «Impact sur l'eau»: Ptot 0.008kg/tonne
Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées

PEFC 10-32-2813 / Certifié PEFC / pefc-france.org

ÉDITORIAL

LOÏC MANGIN
Rédacteur en chef adjoint

Je est un autre, et vous aussi

Dans une lettre adressée le 15 mai 1871 à Paul Demeny, également poète, Arthur Rimbaud lance son fameux: «**Je est un autre**». Et de poursuivre: «Si le cuivre s'éveille clairon, il n'y a rien de sa faute. Cela m'est évident: j'assiste à l'éclosion de ma pensée: je la regarde, je l'écoute.» On peut y comprendre que le poète ne maîtrise pas ce qui s'exprime en lui. Au-delà de la création artistique, c'est toute la conception [illegible] qui est ainsi remise en cause.

Exprimés à peine quatorze ans après les expériences de Mendel sur les pois et seulement deux ans après ceux de Friedrich Miescher isolant ce que l'on appellera bien plus tard ADN, les tourments de Rimbaud trouvent pourtant un écho formidable dans les plus récents travaux de génétique qui bousculent eux aussi la notion d'identité.

L'idée d'individualité devient floue. Et pour cause! Notre génome est truffé de fantômes du passé, ceux de virus qui nous ont infectés et ceux d'autres espèces humaines avec qui nos ancêtres se sont métissés. Et l'on découvre que les gènes de nos microbiotes nous sont indispensables. À l'inverse, depuis l'avènement de l'épigénétique, on sait que notre patrimoine héréditaire, transmis à nos descendants, ne se résume pas à la seule séquence de l'ADN de nos chromosomes.

En un mot, nous sommes le fruit de forces plurielles, polyvalentes, parfois contradictoires. «La première étude de l'homme qui veut être poète, préconise Rimbaud un peu plus loin dans sa lettre, est sa propre connaissance, entière.» Ce numéro est l'occasion de tendre vers cette connaissance de vous-même, en réalisant que, poète ou non, vous êtes un autre, vous êtes même plein d'autres!

SOMMAIRE

POUR LA SCIENCE
HORS-SÉRIE
N° 105
Novembre-décembre 2019

Qui sommes-nous ?
LES NOUVELLES RÉPONSES DE LA GÉNÉTIQUE

LA FIN DE L'ADN TOUT-PUISSANT

Constituez votre collection de *Hors-Séries Pour la science* Tous les numéros depuis 1996

pourlascience.fr

P. 6
Repères
Définitions, grands principes, schémas... l'indispensable pour apprécier ce numéro

P. 8
Avant-propos
AXEL KAHN
Tout est inné et tout est acquis : génétique et épigénétique interagissent en permanence

P. 14
Inné ou acquis ? Une question obsolète
Luc-Alain Giraldeau et Denis Réale
On oppose souvent l'inné à l'acquis. C'est faire fi des interactions entre gènes et environnement.

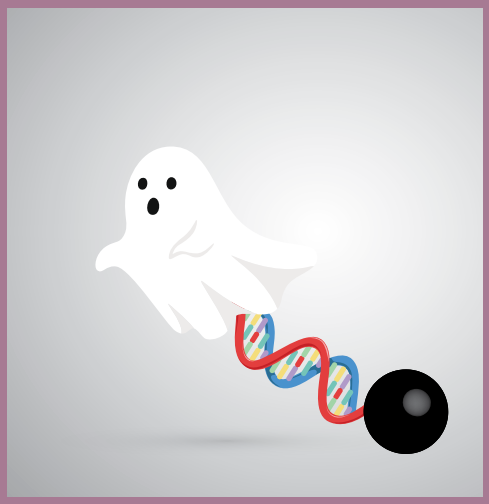
P. 20
L'ADN, un livre ouvert sur vos origines ?
Catherine Bourgain, Audrey Sabbagh et Mauro Turrini
Le succès de la génétique récréative interroge : jusqu'où le génome récapitule-t-il la généalogie ?

P. 28
La crédibilité limitée des tests de santé
Catherine Bourgain, Audrey Sabbagh et Mauro Turrini
Les tests génétiques liés à la santé sont en plein essor. Quelle foi leur accorder ?

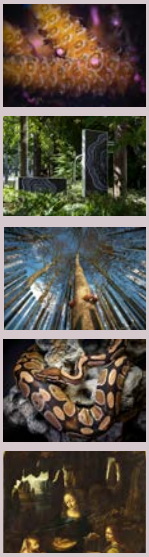
P. 34
La fin du programme génétique
Thomas Heams
Le génome n'est pas le chef d'orchestre exclusif d'une cellule. Le hasard y a aussi sa part.

En couverture : © Pour la Science

UN GÉNOME SOUS INFLUENCE



LES FANTÔMES DU PASSÉ



RENDEZ-VOUS

par Loïc Mangin

P. 44
L'hérédité sans gène
Michael Skinner
Les marques épigénétiques se transmettent d'une génération à l'autre

P. 52 Entretien
L'épigénétique, en influant sur l'expression des gènes, est un modulateur clé de l'évolution
Edith Heard et Vincent Colot

P. 58
L'homme augmenté… grâce aux microbiotes
Marc-André Selosse
Les gènes de nos microbes complètent les nôtres, assurant notre bonne santé.

P. 66
Des gènes sur mesure
Emmanuelle Charpentier et Pierre Kaldy
Depuis 2012, un rêve des généticiens s'est accompli: il s'appelle CRISPR-Cas9

P. 74 Entretien
« La fiabilité de CRISPR-Cas9 s'améliore, mais la réflexion et le débat n'ont guère progressé »
Patrick Gaudray

P. 80
Des architectes du génome venus du passé
Gaël Cristofari
Vestiges des temps anciens, des transposons apportent une plasticité inouïe aux génomes

P. 88
L'humanité racontée par ses microbes
Tara Smith
Des microorganismes constituent des archives qui éclairent notre passé, mais aussi notre futur

P. 94
Homo sapiens, une espèce mosaïque
Silvana Condemi et Anna Degioanni
Nos ancêtres se sont hybridés avec les espèces archaïques qu'ils ont rencontrées

P. 102
Des fantômes tapis dans notre ADN
Jordana Cepelewicz
L'intelligence artificielle débusque de nouvelles branches dans l'arbre généalogique des humains

P. 108
À lire en plus

P. 110
Rebondissements
Corail: un problème de synchronisation • Alzheimer, entre le gris et le blanc • La vie, l'univers, le reste… et la somme des cubes • Pour une bonne santé des arbres en ville •

P. 114
Données à voir
Un arbre en direct

P. 116
Les incontournables
Des livres, des expositions, des sites internet, des vidéos, des podcasts… à ne pas manquer.

P. 118
Spécimen
La Floride, un sacré Graal pour les pythons!

P. 120
Art & Science
Léonard de Vinci, maître géologue

Un moment de gènes

ADN (ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE)

Constituant essentiel des chromosomes, c'est le support moléculaire de l'information génétique. Cette molécule consiste en une double hélice dont chaque brin est une suite de nucléotides. On en distingue quatre types, différant par la molécule nommée « base azotée » qu'ils portent : adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T). Ces nucléotides s'apparient de façon spécifique, A et T d'une part, C et G d'autre part. L'information nécessaire, par exemple à la synthèse d'une protéine, réside dans l'ordre de succession de ces nucléotides.

ALLÈLE

Formes différentes d'un gène, dérivant les unes des autres par mutation. Pour un même gène, un organisme eucaryote possède deux allèles, identiques ou non.

ARN (ACIDE RIBONUCLÉIQUE)

Structurellement proche de l'ADN, cette molécule est copiée de la séquence d'une portion d'ADN. Ses rôles sont multiples.

CHROMOSOME

Molécule continue d'ADN constituant l'unité physique de matériel génétique. Les cellules eucaryotes (dotées d'un noyau individualisé) comportent plusieurs chromosomes, par exemple 23 paires chez les humains.

CHROMATINE

Association de l'ADN et des protéines nommées histones, plus ou moins condensée. Cet état de condensation influe sur l'expression des gènes selon que ces derniers sont accessibles à la machinerie cellulaire ou non.

CODE GÉNÉTIQUE

Correspondance entre les nucléotides et les acides aminés constituant les protéines. Chaque triplet de nucléotides (ou presque), par exemple ATT, code un acide aminé. Ce code est commun à quasiment tous les êtres vivants.

ÉPIMUTATION

Modification chimique d'un chromosome ou des protéines qui le structurent, sans altération de la séquence d'ADN.

Des marques dites « épigénétiques » – un groupe méthyle par exemple – sont ajoutées ou ôtées, ce qui module l'expression de gènes.

ÉPIGENOME

Ensemble des épimutations

GÈNE

Segment d'ADN réunissant la séquence codant une protéine, et celles qui en contrôlent l'expression. C'est l'unité de transmission héréditaire de l'information génétique.

GÈNE SOUMIS À EMPREINTE PARENTALE

Chez un individu donné, un tel gène porte une marque épigénétique qui atteste qu'il provient soit de la mère de l'individu, soit de son père. Les deux copies du gène sont présentes dans le génome de l'individu, mais grâce à cette marque, seule l'une des deux s'exprimera.

GÉNOME

Ensemble du matériel génétique présent dans chacune des cellules d'un individu.

GÉNOTYPE

Ensemble des caractères génétiques d'un individu. Son expression conduit au phénotype.

HISTONE

Protéine autour de laquelle s'enroule l'ADN pour former la chromatine.

MALADIE GÉNÉTIQUE

Maladie liée à des défauts, ou mutations, d'un ou de plusieurs gènes.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE EN BREF

L'information génétique est codée dans les chromosomes de chaque cellule par l'ADN. Une couche supplémentaire d'informations est contenue dans les marques épigénétiques, tels les groupes méthyle (CH_3), qui se fixent sur l'ADN et les histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN. Souvent, lorsque ces marques épigénétiques se lient à l'ADN dans les gènes ou à proximité de ceux-ci, elles en modifient l'expression.

MARQUEUR GÉNÉTIQUE

Séquence d'ADN particulière utilisée pour « baliser » et cartographier les chromosomes

MUTATION

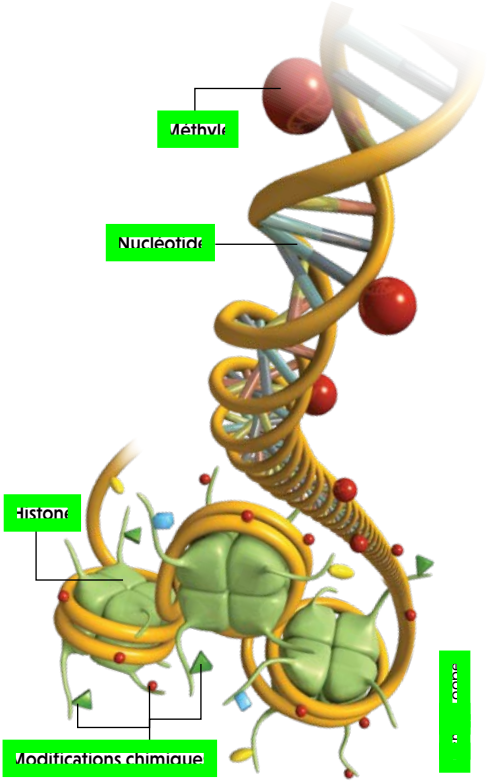
Modification, spontanée ou due à un agent chimique ou physique, des nucléotides de l'ADN, par exemple le remplacement d'un T par un G, l'élimination d'une portion… Cette altération, héréditaire, entraîne une modification durable de certains caractères.

PHÉNOTYPE

Ensemble des caractères observables d'un individu, résultant de l'interaction entre son génotype et de l'environnement

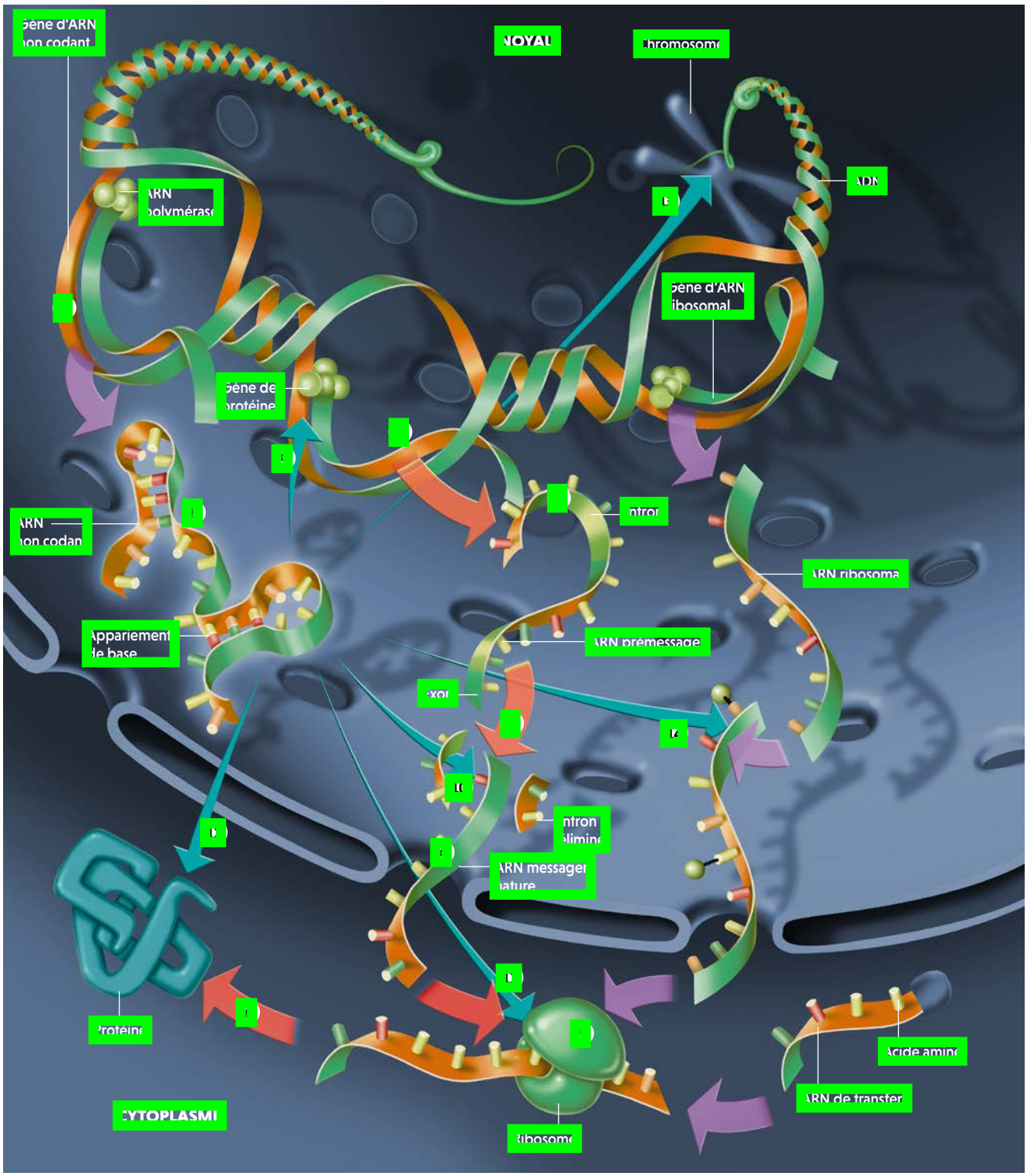
SÉQUENÇAGE DU GÉNOME

Identification de la succession de tous les nucléotides de l'ADN d'un organisme



QUAND UN GÈNE S'EXPRIME

Plusieurs types de gènes coexistent dans le génome. Selon le schéma classique *(les flèches rouges)*, un gène codant une protéine est transcrit, c'est-à-dire copié *(1)*, par l'ARN polymérase [illegible] exons, et non codantes, les introns. Ces derniers sont éliminés lors de l'épissage *(3)*, tandis que les exons sont réunis en un ARN messager mature *(4)*. Selon les exons sélectionnés, les protéines codées sont distinctes. Dans le cytoplasme, l'ARN messager mature est traduit par les ribosomes *(5)* en une protéine *(6)*. Cette étape requiert deux types d'ARN (les ARN ribosomaux et les ARN de transfert produits par des gènes non codants). D'autres ARN *(7)* non codants ont un rôle essentiel. Grâce à des appariements internes, ces ARN *(8)* adoptent une configuration leur conférant leurs propriétés. Par exemple, ils influent sur la transcription des gènes codant des protéines *(9)*, sur l'épissage des ARN prémessagers *(10)*, sur la traduction en protéines *(11)* et sur la stabilité des protéines *(12)*. Par ailleurs, ils modifient la structure de la chromatine *(13)* et de certains ARN *(14)*.



AXEL KAHN

« Tout est inné et tout est acquis : génétique et épigénétique interagissent en permanence »

Il y a une quinzaine d'années, au moment du premier séquençage du génome humain, on misait beaucoup sur l'identification de tous nos gènes, et l'ADN était le grand ordonnateur de la cellule…

Axel Kahn : C'est vrai, cette vision prévalait, mais uniquement chez ceux qui étaient myopes ! À cette période, j'étais notamment conseiller en investissements en biotechnologie, et mon discours était clair. Les potentialités de commercialisation et de création de valeur engendrées par le séquençage du génome étaient incroyablement faibles. C'était folie que de vouloir suivre l'inflation des coûts des sociétés placées en Bourse uniquement sur la base du séquençage du génome.

Tout n'était qu'illusion, comme il y en a toujours. Aujourd'hui, elle s'est inversée : certains prétendent que le génome en tant que séquence génétique n'a plus aucune importance ; nous serions dans le monde du tout épigénétique. En réalité ce n'est ni l'un ni l'autre, c'est les deux à la fois, avec des interactions très subtiles entre les deux.

Pouvez-vous détailler ?

Axel Kahn : Lorsqu'il a commencé à participer au projet *Génome humain*, débuté en 1989, Walter Gilbert (prix Nobel en 1980) prétendait qu'on allait lire le programme de la vie. Mais cela faisait assez longtemps qu'on n'y croyait plus.

Dès le début du XXIe siècle, l'épigénétique commençait à être bien connue, même si elle était peut-être moins à la mode. En particulier, les modifications (phosphorylation, méthylation, ADP-ribosylation…) des histones, ces protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, pour former la chromatine étaient l'objet d'études depuis très longtemps.

BIO EXPRESS

5 SEPTEMBRE 1944
Naissance au Petit-Pressigny (37)

2002-2007
Directeur de l'institut Cochin

2007-2011
Président de l'université Paris-Descartes

2019
Élu à la présidence de la Ligue contre le cancer.

Moi-même je travaillais sur la régulation, et donc sur l'adaptation, des gènes du foie à l'alimentation. Il s'agit bien d'une forme de régulation non pas de la séquence, mais du niveau d'expression des gènes. Nous avions déterminé certains des mécanismes fondamentaux expliquant comment le glucose en tant que tel influe sur la transcription des gènes.

Toujours à cette époque, en 2002, étaient publiées les premières études reliant l'état de santé d'enfants à l'abondance de nourriture qu'avaient connue leurs grands-parents. On découvrait une forme d'hérédité sans gène.

Le paradigme reste darwinien. Il explique les éléments fondamentaux de l'évolution, même s'il doit être affiné. Évidemment, les gènes sont présents et agissent en tant de ce qu'ils sont, de ce que leur séquence code. Mais ils sont aussi contrôlés, à court ou à long terme par tous les mécanismes épigénétiques. Et cette régulation épigénétique est la manifestation de l'environnement.

Les progrès concernent avant tout la perpétuation des empreintes liées à l'épigénétique sur quelques générations. Rappelons néanmoins que seules les modifications génétiques se transmettent sur toutes les générations. Ensuite, nous connaissons mieux le dialogue entre ces deux versants, même si on l'avait déjà rencontré avec le système SOS des bactéries. Dans des circonstances nocives, comme un manque de nourriture, ou des rayons ionisants… un mécanisme se déclenche et crée une hypermutabilité qui augmente la diversité génétique et par conséquent les chances que, par hasard, une forme résistante à ces conditions adverses apparaisse et soit sélectionnée.

Vous êtes depuis juin le président de la Ligue contre le cancer. Dans ce type de maladie, l'épigénétique intervient également.

Axel Kahn : Certes, mais là encore, le paradigme n'a pas changé : le cancer est toujours dû à des mutations somatiques. À ma connaissance, des modifications du seul niveau d'expression des gènes sont incapables de provoquer un cancer. Il naît de conditions particulières (rayons ionisants, pollution, inflammation…) qui, comme dans le système SOS, créent une hypermutabilité augmentant naturellement le risque que parmi les cellules aux phénotypes différents engendrés, au hasard, il y en ait une qui soit plus proliférative et invasive que ses voisines. Et c'est le cancer.

Le hasard explique qu'en présence de mutations cancérigènes, certains vont développer la maladie et d'autres non

Cela étant dit, dans les différents processus moléculaires mis en jeu, des modifications « de quantité » interviennent, sur les niveaux d'expression des gènes, et l'on peut donc dire que l'épigenèse intervient dans la cancérogenèse. Il n'empêche, aucun processus tumoral ne se déclenche sans une mutation génique conférant un avantage sélectif à la cellule.

Une autre découverte qui a fait un peu vaciller le déterminisme de l'ADN est celle de l'intervention du hasard dans l'expression des gènes. A-t-il un rôle dans le cancer ?

Axel Kahn : Il est central dans l'apparition et l'évolution des cancers. Il explique par exemple qu'en présence de mutations potentiellement cancérigènes, certains individus vont effectivement développer la maladie et d'autres non. Des mutations dans les gènes *BRCA 1* ou *BRCA 2* ont une forte probabilité de provoquer des cancers du sein, mais curieusement environ 20 % des femmes porteuses d'une telle mutation ne seront pas malades. En d'autres termes, la mutation potentialise la cellule sans déclencher automatiquement une tumorogenèse. La mutation ne fait qu'augmenter la fréquence d'un phénomène.

Cela nous renvoie de nouveau au système SOS, car la mutation implique soit des mécanismes de réparation de l'ADN trop faibles, soit une hypermutabilité plus prononcée. L'aléatoire se niche là. De nombreux cancers, notamment le syndrome de Lynch, (un cancer du colon familial) sont liés à des anomalies dans les mécanismes de réparation.

Selon une étude récente, nous sommes tous des mosaïques, hébergeant différents « clones » tous plus ou moins engagés dans la voie de la cancérogenèse. Est-ce lié ?

Axel Kahn : Oui, bien sûr. Et on peut relier ce résultat à l'un des progrès importants en thérapeutique : l'immunothérapie. Nos cellules mutent très souvent. Elles sont le plus souvent réparées, mais pas toujours. Parfois, le bel équilibre de ces cellules est rompu, elles sont défavorisées et éliminées. Et de façon exceptionnelle, une cellule peut s'en trouver avantagée au point de vue de la prolifération, et c'est le cancer.

Dans ce cas, les mutations (il y en a toujours plusieurs) se traduisent par des protéines codées différentes. La cellule cancéreuse est alors étrange, sinon étrangère, et la grande question qui s'est posée est la suivante : pour quelle raison notre système immunitaire, d'ordinaire si ardent à éliminer les cellules étrangères, ne cible-t-il pas ces cellules anormales ? On le sait désormais. Par des mécanismes de sélection darwinienne, la cellule cancéreuse est capable d'inactiver les cellules immunitaires afin de n'être pas détruite.

L'immunothérapie consiste à lever l'inhibition du système immunitaire par les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T retrouvent toute leur activité cytolytique et s'attaquent aux cellules cancéreuses. Hélas, pas uniquement, ce qui explique les effets secondaires importants parfois rencontrés.

Cette étude ouvre aussi des pistes en termes de diagnostic et de prévention, par exemple en repérant de façon très précoce des clones prétumoraux ?

Axel Kahn : Oui, c'est une voie pour compléter les outils dont on dispose aujourd'hui, à commencer par les études génétiques. Beaucoup de travaux portent sur les ADN circulants, des fragments d'ADN libérés dans le sang par les cellules déjà engagées dans la voie du cancer.

Restons dans le domaine du diagnostic. Jusqu'où peut-on avoir confiance dans les tests de prédisposition des risques liés à la santé, et surtout au cancer ?

Axel Kahn : Tout dépend du cancer. Une mutation impliquée dans une polypose colique familiale conduit dans 100 %

des cas à un cancer du côlon. Le traitement préventif est une ablation totale du côlon. Pour les cancers du sein, une mutation de *BRCA 1* porte le risque à 75% et celle de *BRCA 2* à 50-60%. Pour d'autres gènes moins inducteurs, on retrouve l'effet du hasard: la mutation augmente dans des proportions variables la probabilité de survenue d'un cancer.

En conséquence, que penser de la mise en vente libre de ces tests ?

Axel Kahn : Le problème, complexe, est plus éthique que scientifique. D'un point de vue purement médical, personne ne devrait avoir accès à cette information sans être en relation de confiance avec un spécialiste (généticien, médecin…) accompagnant. Donc le mieux, et c'est ce vers quoi s'oriente la France, est de n'autoriser ces tests que sur prescription médicale. Cependant, sur un plan purement philosophique, comment, à partir du moment où une technique existe, interdire à quelqu'un, au détriment de sa liberté, d'accéder à cette information ?

L'information en elle-même peut difficilement être présentée comme appartenant plus au médecin qu'à l'individu d'où elle est tirée. Le problème est aussi économique, car ces tests coûtent fort cher.

Nous avons été confrontés à cela dans le cadre de la préparation de la révision des lois de bioéthique. Les généticiens dans l'ensemble, et j'étais d'accord, étaient favorables à une extension du diagnostic préconceptionnel: un couple craignant de transmettre à son enfant un gène pathologique, lié au cancer ou non, aurait accédé, seul, à ce type de test.

Cependant, Agnès Buzyn, la ministre des Solidarités et de la Santé, s'inquiète des risques de dérive génique. À raison, car la diffusion du diagnostic préconceptionnel aboutira sans doute à des décisions relevant au sens propre de l'eugénisme. Au final, les généticiens n'ont pas été entendus, la loi sera plus prudente qu'ils ne le préconisaient.

Le rôle du hasard, l'absence de déterminisme, l'importance de l'épigénétique, notre hétérogénéité génétique… n'interrogent-ils pas la notion de normalité ?

Axel Kahn : La frontière entre le normal et le pathologique a toujours été en réalité très large. C'est un problème de moyenne autour de laquelle on peut définir une zone du normal. Quand on s'en éloigne, on entre dans l'anormalité.

À partir d'une courbe de Gauss, continue, vous pouvez décider que 95% des situations correspondent à la normalité et les 2,5% de part et d'autre représentent l'anormalité. Il y a forcément une part d'arbitraire. Deux situations situées de chaque côté de la frontière seront en fait très similaires. Comment trancher ?

La situation est parfois plus simple. Un fémur normal est solide et d'un seul tenant. Un même os en deux parties sera évidemment dans l'anormalité. D'autres cas sont plus délicats, comme l'obésité, un sujet ô combien important. On est déclaré maigre ou en surpoids selon la valeur d'un indicateur, l'IMC, mais sur quelle base ?

Autre révolution en génétique, que peut-on dire de CRISPR-Cas9 ?

Axel Kahn : Cet outil est avant tout une révolution technique, pas conceptuelle. Généticien moléculaire, j'ai commencé, avec mon équipe, à recombiner de l'ADN au tout début des années 1980.

En créant des jumelles transgéniques, l'objectif des généticiens chinois n'était-il pas de créer des lignages aux potentialités intellectuelles améliorées ?

Puis j'ai fait des souris transgéniques dont un gène était inactivé (des souris KO)… L'idéal du généticien a tout de suite été de modifier à façon, sûrement et rapidement l'ADN, voire de le réécrire en partie. Les techniques se sont progressivement améliorées jusqu'à l'avènement de CRISPR-Cas9 et de toutes les techniques d'édition de précision des génomes. Le rêve est devenu réalité.

La technique est radicalement inédite en ce qu'elle est performante, facile d'utilisation et pas si chère. Des problèmes nouveaux se posent, non pas parce qu'ils sont nouveaux, mais parce qu'avant la maîtrise de cet outil, ils ne relevaient pas de la réalité. C'est par exemple le transhumanisme, illustré par les jumelles chinoises dont l'ADN a été modifié grâce à CRISPR-Cas9 par He Jiankui, généticien à l'université des sciences de Shenzhen, en Chine. Il aurait désactivé le gène *CCR5* codant une protéine indispensable à l'entrée du VIH dans une cellule pour éviter, dit-il, une infection, sachant que le père est séropositif.

Que doit-on en penser ?

Axel Kahn : D'abord, ça ne sert à rien, car ces petites filles n'étaient nullement menacées. Des pères séropositifs peuvent avoir des enfants sans risque, par exemple, après un lavage de leurs spermatozoïdes. Le sida se transmet par voie sexuelle ou sanguine, un père séropositif n'est donc pas un danger pour sa progéniture. La motivation avancée par le généticien n'est qu'un alibi assez grossier.

Dans les faits, il a modifié un génome pour les générations futures issues de ces premières petites filles. Or les transhumanistes veulent créer des individus imperméables à toutes les maladies: la résistance au sida est une première étape de ce point de vue là.

Imaginez ce qu'auraient été les objectifs d'un He Jiankui dans les années 1950 s'il avait déjà maîtrisé ces outils ? Il aurait rendu des lignées résistantes à la variole ou à la polio, des maladies qui ne sont plus des menaces aujourd'hui. Préparer des générations futures aux dangers d'un environnement viral dont on ne sait rien, et qui a toutes les chances d'évoluer, est une totale absurdité.

Il y a peut-être une arrière-pensée moins avouable derrière la naissance de ces premières petites filles transgéniques conçues dans un objectif de

ranshumanisme. En effet, des études sur la souris ont montré que l'inactivation du gène *CCR5* augmente les capacités cognitives. Les généticiens de Shenzhen connaissaient-ils ces travaux? Leur véritable objectif n'était-il pas plutôt de créer des lignages aux potentialités intellectuelles améliorées? On se rapprocherait alors encore plus du cœur du fantasme transhumaniste.

Sachant qu'un gène ne fonctionne qu'au cœur d'un réseau d'interactions, l'idée de vouloir le modifier en un point précis n'est-elle pas un peu vaine? Toutes les promesses associées à CRISPR-Cas9 ne sont-elles pas un miroir aux alouettes?

Axel Kahn : Oui et non. Si cette modification répare une mutation responsable d'une maladie grave, bien sûr, on supprime la maladie. Le gros problème est que l'on présente CRISPR-Cas9 comme un moyen de traiter les maladies génétiques au niveau de l'embryon. Or il y a peu d'indications, et les promoteurs de cette technique se sont rarement appesantis sur ce point. Pour quelles raisons? Pour une thérapie génique germinale, il faut d'abord repérer les embryons porteurs d'une mutation pathologique lors d'un diagnostic préimplantatoire. Mais dans l'immense majorité des cas, les médecins généticiens disposent de plusieurs embryons parmi lesquels certains deviendront un enfant malade, d'autres se développeront en un individu sain. Dans l'optique d'une assistance médicale à la procréation, plutôt que de prendre un embryon «malade» et de le «réparer» avec CRISPR-Cas9, avec des risques d'échec que cela suppose, avant de l'implanter dans un utérus, le mieux reste de faire du tri et de choisir un «bon» embryon.

Aucun avocat de la thérapie génique germinale avec CRISPR-Cas9 ne peut l'ignorer. Je pense qu'ils ont surtout en tête l'amélioration germinale des caractéristiques de l'individu, c'est-à-dire le transhumanisme.

Puisque le cancer résulte avant tout de mutations, ne peut-on pas imaginer utiliser CRISPR-Cas9 pour les réparer?

Axel Kahn : C'est vrai, mais dans ce cas, il faut le faire au niveau de l'embryon, car autrement vous avez tellement de cellules à traiter que cela devient quasi impensable. Une stratégie basée sur la modification génétique oblige à être

Le microbiote intervient dans le développement des tumeurs, le rythme de ce développement, l'efficacité des immunothérapies…

absolument certain de corriger les génomes de 100% des cellules porteuses de la mutation. On ne sait absolument pas comment surmonter cette difficulté. Qui plus est, on devrait tenir compte de la diversité génétique intratumorale.

Par contre, CRISPR-Cas9 peut-être utile pour fabriquer des CAR T cells, l'une des voies explorées par l'immunothérapie. Ce sont des cellules chimériques, génétiquement modifiées, conçues à partir des lymphocytes de l'individu à traiter, de façon à ce qu'elles reconnaissent directement des protéines présentes à la surface des cellules tumorales. Avec ce genre de traitement, on obtient des résultats extraordinaires contre des leucémies par exemple. J'ignore si des équipes l'ont déjà utilisé en ce sens, mais CRISPR-Cas9 serait un excellent outil pour élaborer des CAR T cells.

Un autre domaine d'investigation est celui des liens du microbiote avec notre santé, et notamment le contrôle de l'inflammation. Que peut-on en dire?

Axel Kahn : Ces liens sont l'une des préoccupations majeures de la Ligue contre le cancer. Rappelons que les principaux facteurs de risque d'un cancer sont, dans l'ordre décroissant du nombre de morts, le tabac (45000 décès), l'alcool (15000) et enfin l'obésité (3500). Notre prochaine campagne sera axée sur la malbouffe et l'obésité comme une addiction cancérigène. Demain, l'obésité pourrait devenir le principal agent favorisant les cancers. La Ligue, avec ses partenaires, lancera un programme de recherche autour du cancer et l'alimentation, et en particulier l'obésité.

Celle-ci déclenche des cancers de trois façons interdépendantes. La première est une inflammation qui sollicite des mécanismes intervenant aussi dans la tumorogenèse, comme l'angiogenèse. La deuxième c'est une modification du métabolisme, par exemple une hypersécrétion d'insuline. Le thème métabolisme et cancer est d'ailleurs en train d'exploser. On redécouvre que le métabolisme de la cellule cancéreuse diffère de celui d'une cellule normale. Chez les individus obèses, les adipocytes sécréteraient de nombreuses substances créant une inflammation locale et des anomalies métaboliques.

Enfin, le troisième levier est le microbiote intestinal, dont le rôle dans l'obésité est très important. Pour preuve, on arrive à juguler des obésités en modifiant le microbiote intestinal.

Les études n'en sont qu'à leurs débuts, mais sur des animaux qui permettent de faire de la cancérologie expérimentale, on commence à avoir des données assez robustes indiquant que la composition du microbiote intestinal intervient sur le développement des tumeurs, le rythme de ce développement et l'efficacité des chimiothérapies et des immunothérapies.

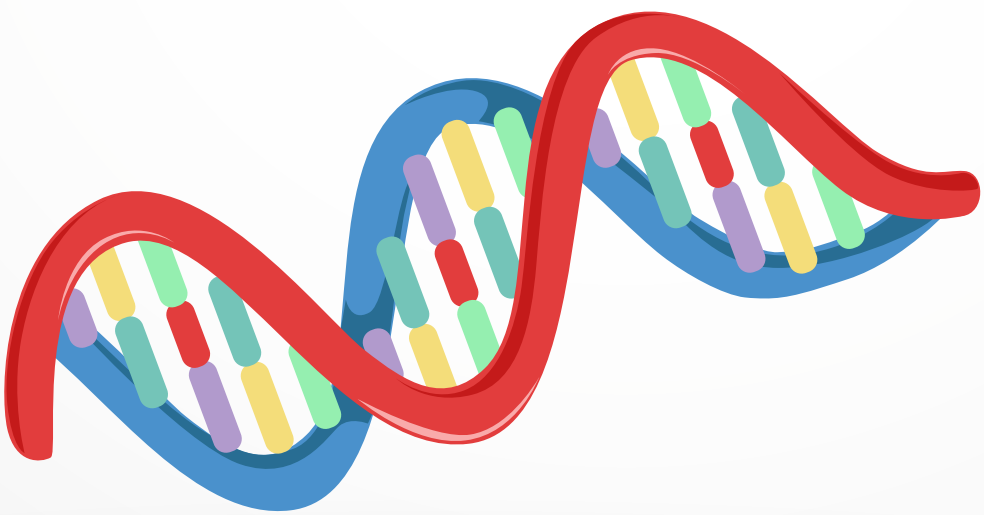
Comment décririez-vous la situation de la génétique aujourd'hui? Quelle place y tient l'ADN?

Axel Kahn : Elle n'est pas très différente de l'idée qu'en avaient les gens sensés avaient il y a vingt-cinq ans. Les propriétés d'une cellule sont liées fondamentalement à deux types de phénomènes, le potentiel codant des gènes et la modulation de leur fonctionnement. Le premier relève du domaine de la génétique; le second de l'épigénétique. Les deux restent vrais. On a néanmoins appris, nous l'avons dit, que l'opposition entre génétique transmissible et épigénétique non transmissible n'est pas tout à fait vraie.

On a désormais une vision où tout est inné et tout est acquis: génétique et épigénétique interagissent en permanence, l'épigénétique intervenant même dans des phénomènes comme la spéciation.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOIC MANGIN

2
1
3



LA FIN DE L'ADN TOUT-PUISSANT

On a longtemps pensé – et c'est encore enseigné dans les manuels scolaires – que l'ADN était le grand ordonnateur, le chef d'orchestre de nos cellules et le support de notre identité. Il n'en est rien. D'abord, la vision déterministe de l'expression des gènes est devenue obsolète, au profit d'un nouveau modèle où le hasard tient une place importante. Ensuite, notre génome n'est pas le détenteur omniscient de ce que nous sommes. Il recèle certes des indices sur notre passé, notre famille par exemple, et notre futur, comme le possible déclenchement de maladies, mais il est loin d'être infaillible, pour une raison essentielle : il doit composer avec l'environnement et ses nombreuses interactions.

L'ESSENTIEL

- La génétique n'est pas suffisante pour expliquer dans le détail nos caractères, en particulier ceux qui relèvent du comportement.
- L'opposition entre inné et acquis est infondée et l'on doit prendre en compte les interactions du milieu avec les gènes.
- Pour faire la part des choses, on peut utiliser l'indice d'héritabilité.
- On doit cependant veiller à ce que ce concept ne soit pas détourné : il s'applique à une population, pas à un individu. L'oublier pourrait conduire nos sociétés dans une mauvaise direction.

LES AUTEURS

LUC-ALAIN GIRALDEAU
est directeur général de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS) au Canada.

DENIS REALE
est professeur au département des sciences biologiques à l'université du Québec, à Montréal.

Inné ou acquis ? Une question obsolète

Depuis l'Antiquité, on oppose l'inné à l'acquis. Et c'est encore le cas aujourd'hui dans les débats sur l'identité sexuelle, les tendances criminelles… C'est faire fi des interactions entre gènes et environnement.

Vous ressemblez à votre père ? Votre fille est le portrait craché de votre belle-mère ? Rien de bien surprenant, tant on admet facilement que les traits anatomiques ou physiologiques soient génétiques. Peu contesteront le caractère héréditaire des ressemblances physionomiques entre les membres d'une même famille. En revanche, plusieurs refusent l'idée que les comportements puissent, d'une manière ou d'une autre, relever d'un simple coup de dé génétique. Émerge alors la confrontation binaire entre l'inné et l'acquis.

Cette opposition a-t-elle vraiment un sens ? Nous pensons en fait qu'elle est insoluble. Elle est dénuée de tout fondement scientifique, car elle néglige les interactions entre les gènes et le milieu. Elle est pourtant ancrée de longue date dans notre vision du monde.

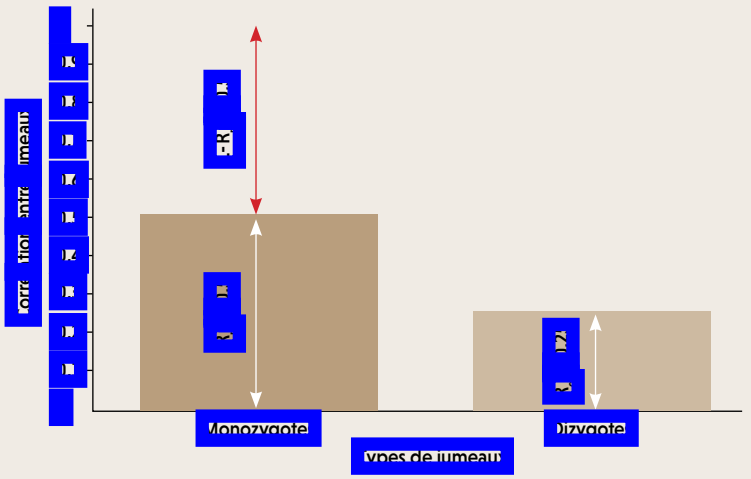
UN VIEUX DÉBAT

De fait, le débat opposant l'inné à l'acquis remonte à l'Antiquité et s'est poursuivi au XX^e siècle entre les éthologues européens tenants de l'instinct, et les psychologues américains adeptes du béhaviorisme. La controverse

Les infinies nuances des couleurs de la peau ne peuvent s'expliquer sur la seule base de l'étude des gènes. Le milieu intervient aussi.

ESTIMER L'HÉRITABILITÉ ?

L'héritabilité d'un trait est couramment estimée en comparant les corrélations entre les valeurs du trait pour les paires de jumeaux monozygotes (R_{mz}) et dizygotes (R_{dz}). Théoriquement cette corrélation est comprise entre 0 et 1, puisqu'on ne peut pas avoir de ressemblance négative. La ressemblance entre jumeaux pour un trait donné résulte à la fois de leur similarité génétique, des effets additifs des gènes sur le phénotype de ce trait A et de la similarité de l'environnement dans lequel les jumeaux se développent, aussi appelée effets d'environnement partagé (notés C). Le degré de similarité génétique entre deux individus *i* et *j* est généralement calculé par leur coefficient de parenté Φ_{ij} et correspond à la probabilité que deux gènes, sur un locus pris au hasard dans leur génome, proviennent du même ancêtre. Contrairement aux paires monozygotes qui partagent 100 % de leurs gènes ($\Phi_{ij} = 1$), les dizygotes partagent 50 % de leurs gènes ($\Phi_{ij} = ½$).
Ainsi, $R_{mz} = \Phi_{ij} \times V_A + 1 \times V_C$ soit $1 \times V_A + 1 \times V_C$ et $R_{dz} = \Phi_{ij} \times V_A + 1 \times V_C$ soit $½ V_A + V_C$.
A partir de ces deux expressions *(voir la figure ci-dessus)*, il est possible de calculer la variance additive génétique (V_A), la variance correspondant aux effets d'environnement partagé (V_C), et V_E, la variance résiduelle qui n'est ni expliquée par les effets additifs génétiques ni par les effets d'environnement partagé, mais qui résulte d'effets d'environnement uniques à chaque individu. L'héritabilité, notée h^2, représente le ratio de la variance additive génétique sur la variance phénotypique totale : $h^2 = V_A / (V_A + V_C + V_E)$.



Les corrélations entre paires de jumeaux monozygotes et dizygotes servent à estimer les composantes de la variation phénotypique d'un caractère. Si $R_{mz} = 0{,}5$ et $R_{dz} = 0{,}25$, on calcule $V_A = 0{,}5$; $V_E = 0{,}5$ et $V_C = 0$. L'héritabilité h^2 vaut alors $0{,}5 / (0{,}5 + 0 + 0{,}5)$, soit 0,5.

demeure d'actualité, qu'il s'agisse par exemple de la construction de l'identité sexuelle, du rapport entre hommes et femmes ou de l'émergence de la tendance criminelle chez un individu. Entre supposer la nature innée d'un comportement imperméable à tout effet du milieu, et présumer de l'omnipotence de ce milieu et de l'absence d'effets irrémédiables sur le comportement, au-delà des divergences philosophiques, le contraste des opinions a souvent de lourdes conséquences politiques et sociales.

L'INNÉ, UN CONCEPT FLOU

Le mot «inné» désigne un trait qui serait très fortement déterminé par les gènes. Mais comment le savoir? Cette question pourtant simple à poser n'appelle aucune réponse utile et claire. Ainsi, pour certains, un trait inné doit être présent à la naissance, comme respirer. Mais que dire alors de la barbe chez les garçons et les cycles menstruels chez les filles qui sont sans doute génétiquement déterminés et certainement pas présents à la naissance?

D'autres s'entendent pour dire qu'un comportement inné doit être universel. C'est le cas notamment du réflexe de téter, de rire ou de dormir. Mais certaines tendances comportementales innées, comme la préférence pour la main droite, ne sont pas universelles et pourtant probablement génétiquement transmise. D'autres encore exigeront qu'un comportement inné soit fixe et stéréotypé comme le bâillement ou le tressaillement des sourcils à la vue d'une autre personne. Mais plusieurs comportements appris deviennent rapidement tout aussi stéréotypés, comme le maniement des couverts, la forme de l'écriture cursive et la position du sommeil.

Reste le caractère irrépressible du geste comme l'éternuement ou le bâillement. Mais le jeu compulsif, l'alcoolisme et l'abus de drogues sont autant de comportements difficilement contrôlables qu'il serait difficile de classer comme innés.

Enfin, on peut toujours considérer qu'un comportement qui n'est pas appris doit forcément être inné. Mais pouvons-nous nous satisfaire de reconnaître un phénomène à partir de ce qu'il n'est pas? De plus, est-il vraiment plus simple d'établir qu'un comportement n'est pas appris? Bref, il est étonnant de constater à quel point on peut débattre sur la nature innée ou acquise d'un comportement, sans pourtant arriver à cerner ce qu'on entend par l'une ou l'autre de ces natures. Cette difficulté de reconnaître l'innée de l'acquis n'est pas sémantique, elle est liée au fait que ces catégories isolées n'existent tout simplement pas.

L'idée qu'un comportement soit inné suppose faussement qu'il puisse se transmettre simplement, selon une génétique mendélienne binaire avec des allèles dominants et récessifs. La réalité est que la plupart des traits, et particulièrement ceux qui affectent le comportement, ne sont pas

liscrets, mais plutôt continus, comme le QI, la propension musicale ou la taille.

Ces traits résultent du cumul d'effets mineurs associés à une multitude de gènes dits additifs. La couleur de la peau offre un exemple de la complexité de la question génétique (*voir la figure page15*). Bien sûr, cette couleur est sans aucun doute affectée en grande partie par les gènes, mais quels gènes, combien et quels allèles? Mais la génétique sous-jacente ne suffit pas à expliquer toutes les nuances rencontrées. Seule une proportion de la variation visible de ces traits est attribuable à la variation dans la composition génétique des individus. On peut l'estimer grâce à l'indice d'héritabilité (*voir l'encadré page ci-contre*), le plus apte à décrire l'interaction entre les gènes et le milieu sur notre apparence.

L'HÉRITABILITÉ EN QUESTION

L'héritabilité est utilisée pour prédire la réponse d'un trait à la sélection naturelle ou artificielle. Elle a été la source principale des changements remarquables des espèces domestiques au XX^{e} siècle. Il s'agit d'un indice populationnel, standardisé, calculé comme la proportion de la variation interindividuelle d'un trait qui est attribuée aux effets additifs des gènes. L'héritabilité est généralement estimée à l'aide des ressemblances phénotypiques entre paires d'individus de parentés différentes.

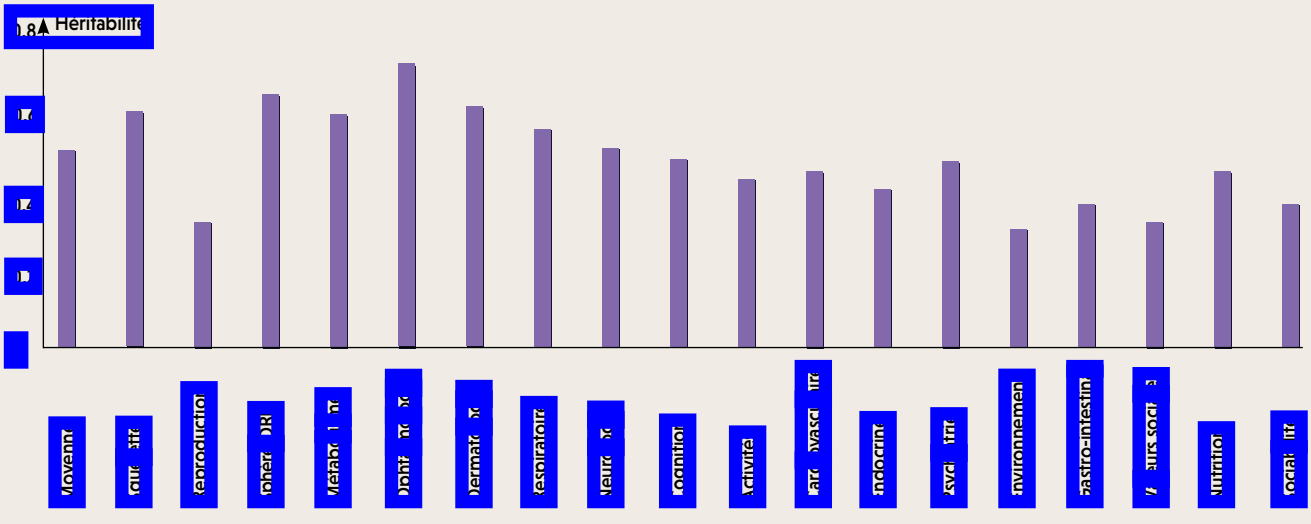
L'héritabilité varie de 0 à 1. Une héritabilité de 0,5 signifie que 50% de la variation dans un trait est d'origine génétique. Mais on ne peut pas en déduire que 50% du phénotype d'un individu vient des gènes. Il est important de saisir qu'un trait peut être génétiquement déterminé sans être héritable. En effet, certains traits fortement sous le contrôle des gènes comme le nombre d'oreilles ou de cœur sont semblables en tout point parmi les individus d'une population. Pourtant, l'absence de différences visibles dans ce nombre rend ces traits non-héritables, car invariables : héritable ne veut pas dire inné.

Ces dernières décennies, la pléthore d'analyses de comparaison de jumeaux et d'analyses génomiques (*voir l'encadré ci-dessous*) nous conduit à trois conclusions majeures: l'immense majorité des traits humains sont héritables; en comparaison, l'environnement partagé joue un rôle faible sur la variance des comportements; enfin, la moitié environ des différences comportementales résulte d'un environnement non partagé. Que ce soit la personnalité, les capacités cognitives, la schizophrénie, l'hyperactivité, ou encore les convictions politiques ou religieuses, les études démontrent que l'héritabilité des traits comportementaux tourne autour de 0,30.

La publication dans les médias de résultats sur l'héritabilité de comportements humains déclenche souvent de vives oppositions. En effet, ce que nous dit une héritabilité de 0,30, c'est que 70% de cette variation n'est pas expliquée pas les effets génétiques mais par une diversité

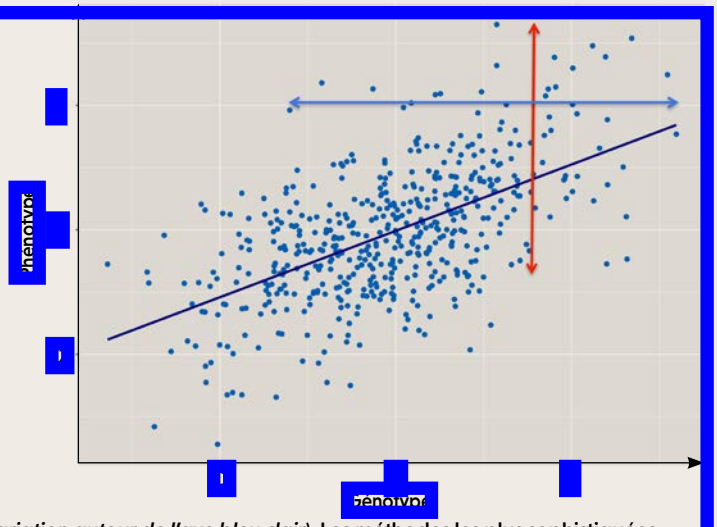
DE L'HÉRITABILITÉ ET DE L'ENVIRONNEMENT

En 2015, une méta-analyse portant sur 2 748 études de corrélations de jumeaux établies entre 1952 et 2012 et regroupent 17 840 traits sur plus de quatre millions de [illegible] l'héritabilité et de l'environnement partagé et non partagé sur les différences phénotypiques de traits humains. En moyenne, l'héritabilité explique un peu moins de 50 % de la variation totale d'un trait, contre 20 % pour les effets d'environnement partagés . Il reste donc environ 30 % de la variation expliqués par les effets d'environnement non partagés. Les traits morphologiques sont les plus héritables (squelettiques, ophtalmologiques...). Les traits les moins héritables sont liés aux interactions sociales, aux valeurs sociales, ou à la reproduction.



UN DANGER POUR NOS SOCIÉTÉS

Prédire le phénotype d'un individu en fonction de son génotype est pour certains la promesse d'un monde meilleur où la science améliorera les conditions de vie [illegible]. Cependant, ce progrès pourrait s'accompagner de sombres conséquences. Le graphe ci-contre montre la relation entre le phénotype et le génotype de 500 individus pour un trait virtuel dont l'héritabilité est de 0,30, une valeur généralement trouvée pour des comportements. Les individus *(points bleus)* se ressemblent parce qu'ils ont des gènes en commun. On peut donc observer une corrélation entre le phénotype et le génotype qui dépend de la force de l'héritabilité. Un programme politique pourrait préconiser le dépistage systématique d'individus à fort potentiel à la naissance et prendre des mesures les concernant. Notez que si l'héritabilité permet de prédire une tendance générale vers l'augmentation de ce trait en fonction du génotype, il est fortement risqué de prendre des mesures au niveau individuel, car la variance autour de cette tendance risquerait d'avoir des conséquences majeures pour des personnes qui ne présentent aucun danger pour la société *(variation autour de l'axe rouge)*. Inversement, des individus de génotypes très variables montreraient de fortes valeurs phénotypiques pour ce trait *(variation autour de l'axe bleu clair)*. Les méthodes les plus sophistiquées de génomique n'y changeront rien. La mauvaise interprétation de l'information donnée par l'héritabilité représente donc un danger pour nos sociétés. L'idée d'un dépistage systématique des individus n'est pas encore d'actualité, mais pour combien de temps?



d'effets dont certains sont connus et d'autres représentent les multiples expériences d'un individu au cours de sa vie. Les études sur l'héritabilité nous en apprennent donc autant sur les influences génétiques qu'environnementales.

Il importe d'insister sur le fait que l'héritabilité est une mesure populationnelle qui ne s'applique pas à l'individu. En effet, même pour une héritabilité de 0,30, il serait très risqué de prédire le phénotype d'une personne en fonction de son génotype (*voir l'encadré ci-dessus*).

Cette faible capacité de prédiction est en grande partie due à un phénomène omniprésent: les interactions entre génotype et environnement. Selon l'environnement où ils se développent, des individus génétiquement identiques peuvent, ou non, montrer des différences comportementales marquées. Nous pouvons tirer deux enseignements de ces résultats.

D'abord, selon l'environnement, les génotypes s'expriment de façon différente, et donc malgré leur ubiquité, les influences génétiques n'empêchent en rien les effets environnementaux d'affecter un trait.

Ensuite, l'héritabilité d'un trait dépend de l'environnement dans lequel il se développe. Ces résultats montrent clairement que gènes et environnement jouent un rôle important pour expliquer les différences entre individus. À la lumière de ces connaissances, la pertinence de politiques sociales visant, en influant sur l'environnement, à augmenter l'égalité de tous devant l'éducation, la santé ou la justice est donc toujours de mise.

Opposer l'inné à l'acquis est un reliquat d'une vision dépassée de la génétique et du développement. C'est faire fi de la riche interaction entre les différents effets sur le comportement. La construction du phénotype est un processus complexe nécessitant une suite d'interactions des gènes entre eux ainsi que des gènes avec l'environnement au cours de l'ontogenèse.

UNE VISION DEPASSEE

Les gènes en sont une composante inextricable. Il est donc irréaliste de considérer un processus de développement sans l'intervention d'une information (génétique) qui a été transmise de génération en génération depuis des millions d'années et façonnée par la sélection. Nier l'effet des gènes nous renvoie à la notion de génération spontanée. Pour autant, accepter qu'une part des différences individuelles soit liée à des différences génétiques ne revient pas à accepter la fatalité et à nier l'existence d'effets environnementaux. Au contraire, il s'agit d'intégrer l'environnement dans un modèle plus réaliste de la diversité des réponses individuelles possibles aux effets environnementaux.

Il est donc temps d'oublier la dichotomie entre inné et acquis et d'embrasser l'idée d'interactions entre gènes et environnement conduisant au développement individuel. Les exemples sur les interactions gènes-environnement montrent clairement que si les différences individuelles impliquent des effets génétiques, ceux-ci n'ont que très rarement un contrôle absolu sur le développement et qu'une grande part de ce que nous sommes provient de nos expériences. Rien n'est donc inéluctable, et c'est rassurant. ■

BIBLIOGRAPHIE

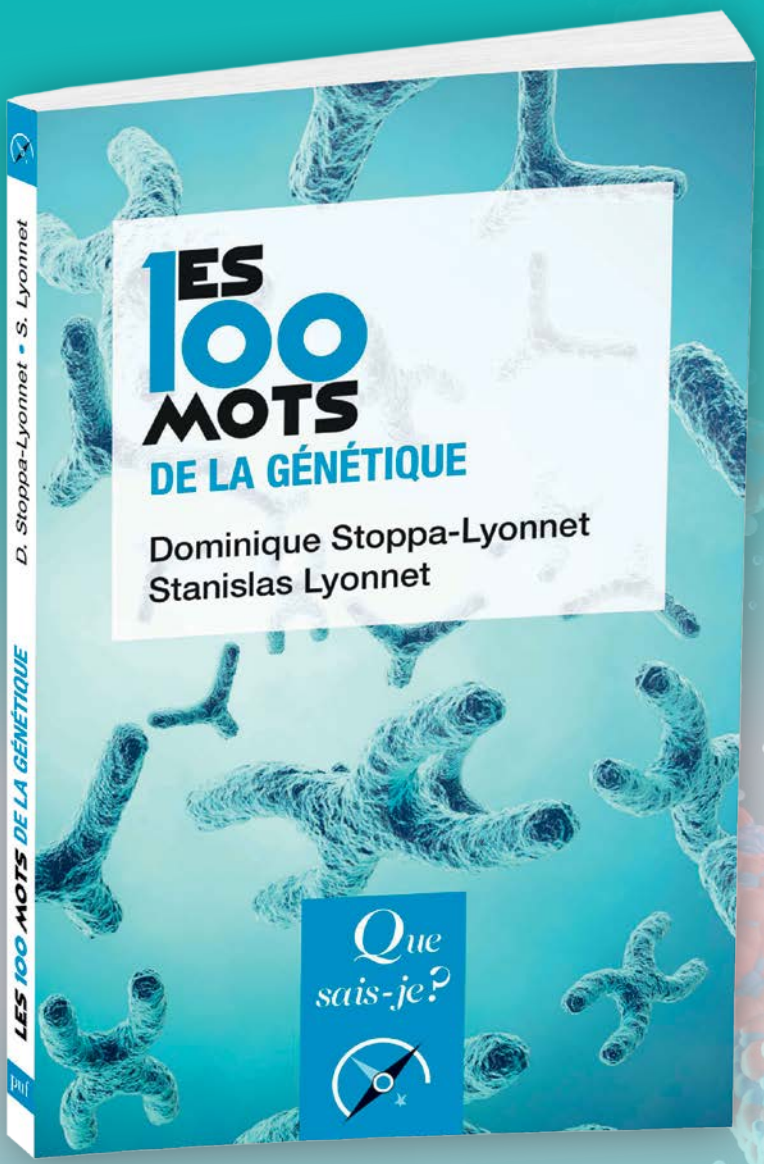
L.-A. GIRALDEAU, *Dans l'œil du pigeon*, Le Pommier, 2016.

R. PLOMIN *ET AL.*, Top 10 replicated findings from behavioral genetics, *Perspectives on Psychological Science*, vol. 11(1), pp. 3-23, 2016.

D. GOLDHABER, *The nature-nurture debate : bridging the gap*, Cambridge University Press, 2012.

J. J. BOLHUIS, Development of behavior, in J. J. BOLHUIS et L.-A. GIRALDEAU (dir), *The Behavior of Animals: Mechanisms, Function, and Evolution*, Blackwell Publishing, 2005.

D. STIRLING *ET AL.*, Selection, structure and the heritability of behaviour, *J. of Evol. Biology*, vol. 15(2), pp. 277-289, 2002.



X et Y de A à Z

Que sais-je?

LES AUTEURS

CATHERINE BOURGAIN est généticienne à l'Inserm et directrice du Cermes3, à Paris.

AUDREY SABBAGH est généticienne des populations à l'université Paris Descartes.

MAURO TURRIN est sociologue à l'université de Nantes.

L'ESSENTIEL

- Avec l'avènement du séquençage massif du génome, nombre d'entreprises proposent à tout un chacun de déterminer ses origines.
- Elle dépend notamment des bases de données auxquelles on compare le génome et des parties du génome que l'on examine.
- Toutefois, si lire la séquence d'un génome humain ne pose pas de difficulté, son interprétation reste très complexe.

L'ADN, un livre ouvert sur vos origines ?

Crachez dans un tube, envoyez-le au laboratoire, et vous saurez tout de votre famille, de vos ancêtres, de la région d'où vous venez… Ces tests sont-ils crédibles ? Jusqu'où le génome récapitule-t-il la généalogie ?

En 2010, sans hésiter, Joe Pickrell, un jeune généticien américain, rend publiques les analyses de son génome par la société 23andMe. Il sait que ses données ne révèlent rien de surprenant. Aucun risque particulier de développer une maladie grave n'est signalé. L'analyse génétique confirme qu'il a bien les yeux bleus et que ses ancêtres viennent du nord de l'Europe. Toutefois, dans les heures qui suivent, Dienekes Pontikos, un autre généticien analyse les mêmes données avec un logiciel de sa conception pour reconstituer les origines des personnes. Conclusion: si 80% des ancêtres de Joe Pickrell viennent bien du nord de l'Europe… 20% sont juifs ashkénazes.

Surpris, ce dernier essaye de comprendre pourquoi le logiciel de Dienekes Pontikos se trompe. Mais une discussion avec sa famille lui apprend que l'erreur vient de son côté. Un de ses arrière-grands-parents, arrivé aux États-Unis au début du XXe siècle, était bien un juif ashkénaze.

Cette histoire annonçait une longue série d'expériences vécues par des utilisateurs de tests génétiques en accès libre sur internet, qu'il s'agisse de la recherche d'un père biologique ou de la découverte fortuite d'une fausse

paternité, ou encore d'un échange de bébés à la naissance. De fait, en quelques années, le marché de ce type de tests génétiques a explosé et s'est transformé en phénomène de société.

L'ADN SUPPORT DE L'IDENTITÉ ?

Toutefois, ce succès grandissant a suscité nombre d'interrogations et d'inquiétudes. Par quelle magie moderne ces tests nous révèlent-ils des informations si précieuses sur nos proches et lointains ancêtres ? L'analyse des informations contenues dans notre ADN permet-elle réellement d'inférer de façon précise et fiable nos origines ethniques et géographiques ? Existe-t-il vraiment un marqueur génétique de l'ethnie ? L'ADN peut-il définir notre identité ? Bref, dans quelle mesure peut-on faire confiance aux tests génétiques en accès libre ?

En 2018, la Société internationale de généalogie génétique (Isogg) a recensé trente-neuf entreprises dans le monde qui fournissent des tests génétiques d'ancestralité directement aux consommateurs. Si la grande majorité d'entre elles sont localisées sur le territoire nord-américain, un nombre croissant d'entreprises fleurissent en Europe et au Moyen-Orient, et certaines commencent à s'implanter en Asie et en Amérique du Sud.

La vente de ces tests a décollé en 2013 et connaît une croissance exponentielle depuis 2016. En avril 2018, plus de 15 millions de personnes avaient déjà envoyé leurs échantillons d'ADN pour analyse, soit 15 fois plus qu'en 2013, selon la généalogiste américaine Leah Larkin, autrice du blog *The DNA Geek*, qui a rassemblé les données de cinq entreprises phares du secteur, AncestryDNA, 23andMe,

MyHeritage, GEDmatch et Family Tree DNA. Stimulé par une publicité omniprésente, l'engouement semble ne pas faiblir. Si la vente de ces tests poursuit sa croissance exponentielle, 100 millions de personnes pourraient y avoir fait appel d'ici à 2021, voire plus avec la prolifération des spots publicitaires et la diminution des coûts de génotypage de l'ADN.

EN QUÊTE DE RACINES

L'offre résonne particulièrement aux États-Unis, jeune nation transformée par des vagues de migrations successives, où nombre de citoyens ne connaissent pas bien leur histoire familiale. Les Afro-Américains en quête de leurs lointaines racines africaines sont les premiers à recourir à leurs services. Pour Henry Louis Gates, historien à l'université Harvard, ces analyses génétiques permettent aux Afro-Américains de renverser symboliquement les stigmates de l'esclavage et de la traite transatlantique en renouant avec leur patrimoine africain. Une démarche popularisée par de nombreuses stars afro-américaines et la série télévisée *Finding Your Roots*, diffusée sur la chaîne publique PBS depuis 2012, qui conduit le téléspectateur à la recherche des racines de célébrités. Ce sont ainsi les héritages génétiques de l'animatrice Oprah Winfrey, de l'actrice Whoopi Goldberg, du cinéaste Spike Lee, du producteur de musique Quincy Jones ou encore des époux Obama qui ont été révélés au grand public.

Un fructueux business pour les entreprises proposant les tests, qui n'hésitent pas à se diversifier dans le tourisme, comme en témoigne ce partenariat d'une agence de voyage avec AncestryDNA pour la conception de voyages sur mesure dans les « pays d'origine » selon des résultats des tests ADN. Ou ce grand jeu-concours, coorganisé encore par AncestryDNA, qui offre un voyage dans le pays « de ses racines » au participant qui aura envoyé la meilleure vidéo le montrant en train de découvrir ses résultats de test ADN. Plus surprenant encore, ce récent partenariat établi avec Spotify, l'une des plateformes de streaming les plus utilisées, qui propose de générer des playlists personnalisées en fonction des résultats des tests ADN, sous le slogan accrocheur « Découvrez votre ADN musical ».

En France, cette génomique dite récréationnelle est interdite. Avoir recours à ces tests en libre accès sur internet est passible de 3 750 euros d'amende. Notre pays semble pourtant ne pas échapper totalement à cet engouement pour la généalogie génétique. « Chaque année, 100000 Français contourneraient la loi en achetant ces tests aux États-Unis, en Grande-Bretagne ou en Suisse », souligne le journaliste et généalogiste Guillaume de Morant dans une pétition qu'il a lancée en 2017 pour réclamer la légalisation des tests ADN généalogiques en France.

La France a-t-elle des raisons de restreindre la génomique récréationnelle ? Les premières mises en garde sont apparues à la fin des années 2000. Les tests génétiques en accès libre sur internet avaient vu le jour en 2002, aux États-Unis. En ce début de XXIe siècle, les prix étaient encore prohibitifs. Le séquençage du premier génome humain venait d'être publié et son coût total était estimé à 3,8 milliards d'euros. Il était néanmoins possible de caractériser des endroits précis du génome, connus pour être très variables

Chaque année, 100000 Français contourneraient la loi en achetant des tests génétiques à l'étranger

d'une personne à l'autre : soit des régions ponctuelles, les SNP, soit des régions plus étendues, les microsatellites (*voir l'encadré page ci-contre*).

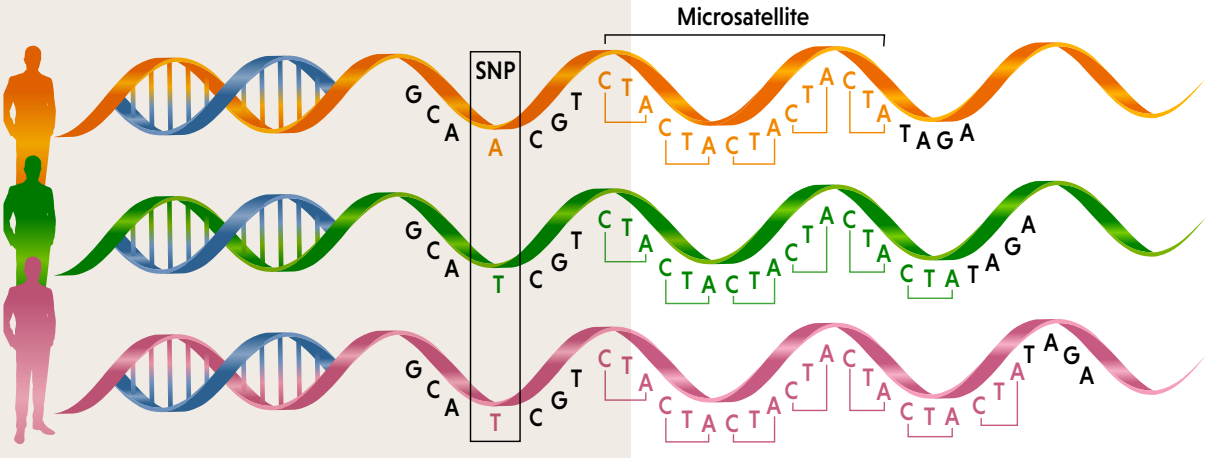
Chacun de ces « marqueurs génétiques » existe en plusieurs versions nommées allèles, et tout individu présente deux allèles pour chaque marqueur : un reçu de la mère et l'autre du père. Or, pour tester la paternité, il suffit de comparer chez deux personnes (un enfant et un père potentiel) une dizaine de microsatellites répartis de façon aléatoire sur le génome. Si, pour tous les marqueurs comparés, l'enfant présente un allèle également retrouvé chez le père potentiel, la paternité est extrêmement probable. De même, quelques marqueurs situés sur le chromosome Y ou sur l'ADN dit « mitochondrial », renseignent sur l'origine pour certains ancêtres (*voir l'encadré page 25*). Enfin, en considérant des marqueurs dans un gène bien choisi, il est possible de calculer un risque de développer une maladie, comme le diabète (*voir La crédibilité limitée des tests de santé, par C. Bourgain, page 28*). Ces pratiques restaient toutefois relativement marginales et

CES VARIATIONS QUI NOUS DISTINGUENT

Les tests génétiques reposent sur l'étude de la variation génétique [illegible] polymorphisme. Ce terme traduit le fait que tous les individus d'une même espèce ne sont pas identiques génétiquement : à certains endroits du génome, ils présentent différentes versions d'une même séquence, nommées allèles. Les endroits variables sont nombreux, mais très ciblés : un génome humain compte plusieurs millions d'endroits variables, mais deux génomes humains tirés au hasard ne diffèrent qu'au niveau de 0,1 % de leur séquence d'ADN. La forme la plus commune de variation de séquence entre deux individus est le polymorphisme touchant un seul nucléotide (les nucléotides sont les constituants de l'ADN) ou SNP (pour *single-nucleotide polymorphism*). Si quatre états alléliques sont théoriquement possibles à une position donnée (l'ADN n'est constitué que de quatre nucléotides distincts, notés A, T, G, C et assemblés en une longue chaîne), seuls deux allèles sont observés pour la grande majorité des SNP. Les SNP sont stables, abondants et distribués uniformément dans tout le génome. L'une des méthodes les plus performantes actuellement pour mettre en évidence un polymorphisme SNP est l'usage des puces à ADN : sur une lame, on fixe des centaines de milliers de fragments d'ADN complémentaires des régions à SNP et l'on regarde à quelles versions de ces fragments l'ADN testé se lie.

Un autre marqueur moléculaire très utilisé est le microsatellite. Il est constitué d'une répétition continue d'un motif court (de 1 à 4 nucléotides le plus souvent). Le nombre variable de répétitions du motif détermine les différents allèles du marqueur. Moins abondant dans le génome que le SNP, le microsatellite présente cependant l'avantage d'être plus informatif du fait de son multi-allélisme : un même marqueur peut avoir plusieurs dizaines d'allèles.

D'un individu à l'autre, le génome varie en des endroits très ciblés, comme les SNP (variations d'un seul nucléotide) ou les microsatellites (répétitions d'un motif court).



peu médiatisées. Mais en 2007, l'entrée sur le marché d'entreprises analysant l'ADN de façon beaucoup plus systématique a changé la donne.

POUR UNE POIGNÉE DE DOLLARS

« Genetics just got personal » : avec ce slogan, la société 23andMe s'est alors mise à vendre, pour 1 000 dollars, un service fondé sur la caractérisation de plusieurs milliers de SNP répartis sur tout l'ADN. Les deux autres sociétés qui s'étaient lancées à la même époque n'étaient pas en reste. Quand l'islandaise DecodeMe affirmait : « C'est mon code », l'américaine Navigenics plaidait pour : « Mes gènes, ma santé, ma vie, mon guide ». Ces masses de données génétiques étaient ensuite transformées en informations personnalisées portant sur la santé ou sur les origines.

Les sociétés 23andMe et DecodeMe ont aussi proposé aux utilisateurs de comparer leurs marqueurs génétiques avec ceux d'autres utilisateurs du service, de façon à détecter d'éventuels parents biologiques plus ou moins éloignés. En effet, la nouvelle quantité d'information génétique disponible permettait désormais de détecter des cousins au deuxième, voire parfois au troisième degré. Pour faire parler d'elle, la société 23andMe a même proposé à des célébrités de se soumettre au test, et a offert la possibilité d'obtenir le pourcentage d'ADN que l'on partage avec elles.

Cette attention médiatique nouvelle tenait aussi aux nombreuses fées qui se sont alors penchées sur le berceau de ces entreprises pionnières. On y trouve de nouveaux investisseurs comme Google, mais aussi des fonds de capital-risque. On y trouve également des personnalités scientifiques de premier plan qui acceptent d'entrer dans les conseils scientifiques des sociétés ou qui affichent publiquement leur soutien. Ainsi, au sommet économique mondial de Davos en 2007, Francis Collins, alors directeur des instituts américains de la santé et ancien leader

DU TEST GÉNÉTIQUE AUX ORIGINES ETHNIQUES

Si les entreprises comme 23andMe vantent la simplicité de leurs tests génétiques portant sur les origines [illegible], l'analyse est autrement plus complexe. La méthode consiste à examiner des centaines de milliers d'endroits variables du génome (des marqueurs SNP). L'opération revient ensuite, pour chaque segment du génome de l'individu, à rechercher la population humaine dans laquelle le profil de variation que présente l'individu est le plus fréquent. En considérant l'un après l'autre tous les segments du génome, des modèles statistiques permettent de sélectionner les populations les plus informatives pour reconstruire l'ADN entier de l'individu, comme si l'on reconstruisait un puzzle en prenant dans chaque population existante ce qui ressemble le plus à chaque pièce originale du puzzle. Ces modèles permettent ainsi de déterminer les proportions de chaque population qui optimisent la reconstruction. Ces proportions sont ensuite interprétées comme des probabilités d'origine de l'ADN de l'individu. Ainsi, une personne verra l'origine de ses gènes localisée par exemple à 45 % en Angleterre, 31 % en Irlande-Écosse, 18 % dans la péninsule ibérique et 6 % en Inde, avec parfois un degré de précision étonnant : « Vous avez 0,2 % d'origine sicilienne »…

du projet *Génome humain*, est-il venu en personne encourager les deux fondatrices de 23andMe, Anne Wojcicki et Linda Avey.

LA COURSE AUX DONNÉES

Sous les feux des projecteurs, les tests génétiques destinés à la recherche des origines ont vite montré des limites. Elles n'ont cependant conduit à aucune critique ou interdiction par la FDA (l'agence américaine qui réglemente l'accès au marché des produits alimentaires et des médicaments), dont le périmètre n'inclut pas les services génétiques portant sur les origines. Comme pour les tests génétiques de santé, ce n'est pas l'ADN entier qui est analysé, mais des centaines de milliers de marqueurs SNP. Les allèles identifiés chez l'individu testé sont ensuite comparés à la fréquence de ces mêmes allèles dans plusieurs populations vivant dans diverses régions du monde (*voir l'encadré ci-dessus*).

Pour constituer une telle base de référence, les laboratoires de généalogie génétique utilisent les données publiques des grands projets de recherche internationaux explorant la diversité génétique de notre espèce tels que le projet HGDP (*Human genome diversity project*), comptant 1000 individus issus de 51 populations, le projet *Hapmap* (1200 personnes de 11 populations) ou le projet *1000 Genomes* (2500 individus de 26 populations).

En outre, les laboratoires enrichissent leur base de référence avec les données génétiques collectées directement auprès de leurs clients (80 % des utilisateurs de 23andMe autorisent le partage de leurs données, selon l'entreprise) ou auprès des clients des laboratoires concurrents. En témoigne le grand projet de collecte *One family one world*, lancé en 2017 par la société britannique LivingDNA, qui encourage toute personne ayant déjà réalisé un test génétique à télécharger ses données brutes sur sa plateforme afin de constituer le plus large panel possible d'origines mondiales.

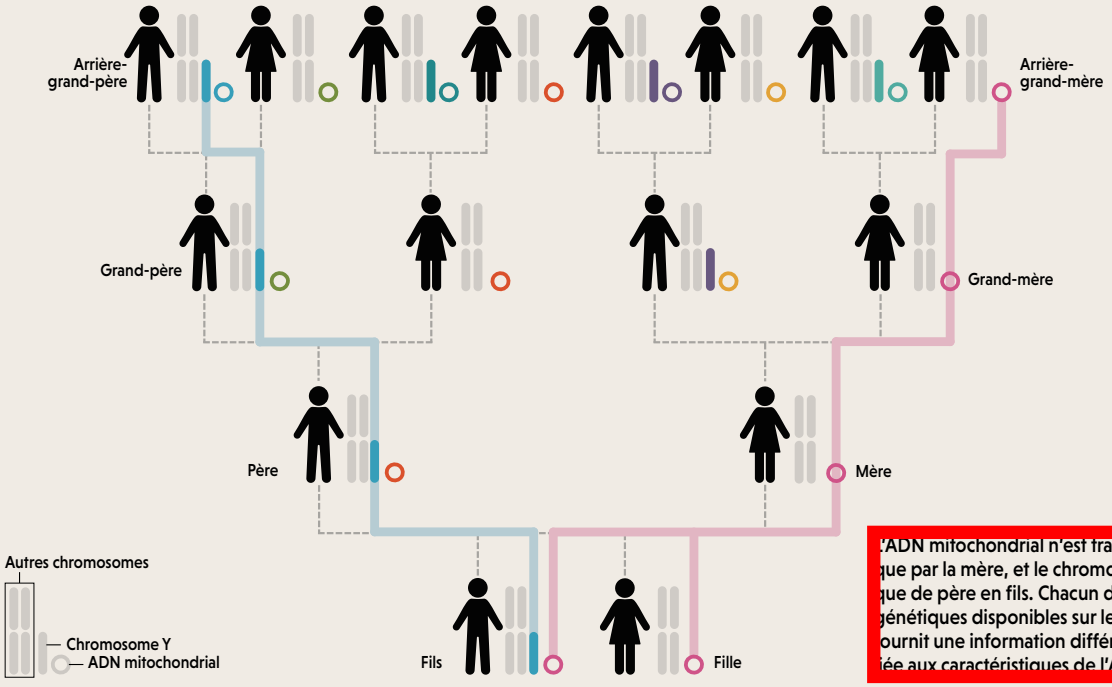
Enfin, certains laboratoires vont chercher directement sur place les échantillons d'ADN d'intérêt pour répondre à leurs problématiques spécifiques. C'est le cas de la société African Ancestry, spécialisée dans les origines africaines des Afro-Américains, qui dispose, dans sa base privée, de données sur plus de 200 populations ou ethnies vivant actuellement en Afrique. Certains laboratoires offrent d'ailleurs des kits gratuits aux individus dont les quatre grands-parents sont nés dans des régions sous-représentées dans leur base.

Ici se situe la première limite des analyses proposées : la précision et la fiabilité des résultats obtenus dépendent largement de la qualité et de la taille de la base de référence. Or, loin d'être exhaustives, ces bases ne contiennent qu'un nombre limité d'échantillons de personnes contemporaines, regroupées de façon arbitraire en ensembles géographiques ou ethniques sous le nom de « populations ». De fait, le sens exact de ces « populations » varie d'un laboratoire à l'autre selon les critères utilisés pour les définir (nationalité, langue, territoire, religion, histoire). En 2008 déjà, la Société américaine de génétique humaine considérait que même les meilleures bases de données actuelles ne représentaient qu'un échantillonnage médiocre de la diversité génétique humaine mondiale.

Aujourd'hui, les bases ont certes grossi, mais restent très insuffisantes. Ainsi, une jeune femme née au Vietnam et adoptée à l'âge de 1 mois qui souhaiterait connaître les ethnies dont elle pourrait être issue ne trouverait pas de réponse satisfaisante à ses interrogations, le panel le plus complet à l'heure actuelle ne distinguant qu'une seule origine pour le Vietnam sur la cinquantaine d'ethnies recensées dans ce pays. S'il paraît possible d'attribuer le génome d'une personne à un continent particulier avec une bonne probabilité statistique, tout résultat plus précis doit être considéré avec prudence.

TESTS GÉNÉTIQUES, MODE D'EMPLOI

L'histoire commence toujours de la même façon: un échantillon de salive prélevé soit en tamponnant l'intérieur de sa joue, soit en crachant dans un tube, à renvoyer au laboratoire qui avait fourni le kit de prélèvement. Puis l'entreprise explore environ 700 000 variations ponctuelles (SNP) de notre génome par une technique de génotypage à haut débit utilisant des puces à ADN, moins précise que le séquençage complet, mais moins chère et plus facile à utiliser. Certaines variations offrent des informations spécifiques sur la prédisposition à diverses maladies ou sur une multitude de caractéristiques physiologiques (couleur des cheveux, tolérance à la caféine, sensibilité au goût amer...) – informations révélées aux consommateurs qui ont souscrit aux options «santé» ou «traits» proposées par certaines sociétés. La majorité des autres variations sont utilisées à des fins de généalogie génétique. Trois principaux types de tests d'origine sont disponibles, chacun apportant une information différente.



L'ADN mitochondrial n'est transmis que par la mère, et le chromosome Y que de père en fils. Chacun des tests génétiques disponibles sur les origines fournit une information différente, liée aux caractéristiques de l'ADN testé.

LE TEST AUTOSOMAL

Très majoritaire, il consiste à analyser les variations génétiques situées sur les 22 paires de chromosomes non sexuels présents dans le noyau de nos cellules et transmis par nos parents. L'analyse d'un sous-ensemble de variations judicieusement sélectionnées, incluant notamment des marqueurs nommés AIM (*ancestry informative markers*), permet d'inférer l'origine biogéographique d'un individu, c'est-à-dire de fournir une estimation de ses régions d'origine. Ces AIM sont des SNP qui se caractérisent par de fortes variations de fréquence entre populations appartenant à différents groupes géographiques ou ethniques et ont par conséquent un fort pouvoir discriminant pour différencier ces groupes. Avec ce test, on est ainsi capable de remonter jusqu'à la huitième génération, soit environ 200 ans. On l'utilise aussi pour rechercher des cousins génétiques dans les bases de données ou estimer le pourcentage d'ADN provenant de l'homme de Néandertal.

LE TEST DE L'ADN MITOCHONDRIAL

Il se focalise sur les variations du génome mitochondrial, dont la transmission se fait quasi exclusivement par la mère. Distinct du génome contenu dans le noyau, ce petit segment circulaire d'ADN se situe dans les mitochondries, petits organites présents dans le cytoplasme de nos cellules. Cet ADN se transmet inchangé de mère en fille, à de rares mutations près que l'on utilise pour définir des groupes d'individus portant les mêmes mutations. Le test permet ainsi de déterminer le groupe d'origine de la lignée maternelle. Certaines entreprises proposent des tests plus spécifiques en procédant à un séquençage des régions hypervariables de l'ADN mitochondrial, particulièrement informatives, ou à un séquençage complet de la molécule. Si ce test permet de remonter 20 à 100 générations (500 à 2 500 ans), il ne donne accès qu'à un seul ancêtre maternel sur le million d'ancêtres possibles d'un individu 20 générations plus tôt (en l'absence de consanguinité).

LE TEST DU CHROMOSOME Y

Il n'est accessible qu'aux hommes puisque seuls ces derniers ont un chromosome Y. Contrairement aux chromosomes non sexuels, la majorité (95 %) de l'ADN de ce chromosome ne subit pas de recombinaison (pas d'échange avec le chromosome homologue) lors de la formation des spermatozoïdes, aussi les mutations apparaissant sur cette molécule sont-elles transmises de père en fils. Quelques centaines de mutations ponctuelles du chromosome Y sont utilisées pour définir des groupes de mutations associés à différentes lignées masculines. Le test permet d'identifier le groupe d'origine de la lignée paternelle d'un individu, mais ne donne accès qu'à un seul de ses ancêtres (le père du père du père, etc.). Une femme peut demander à un membre masculin de sa famille de se faire tester (frère ou père) pour obtenir ces résultats.

Ce manque de fiabilité transparaît dans les divergences de résultats obtenus pour un même ADN envoyé à différents laboratoires. En plus de différer d'un laboratoire à l'autre, les résultats des tests sont susceptibles d'évoluer avec le temps au fur et à mesure de l'ajout d'échantillons d'ADN dans les bases de données de référence. C'est avec ce message qu'AncestryDNA a informé ses clients en septembre 2018 d'une importante mise à jour de sa base: «Votre ADN ne change pas, mais nous avons maintenant 13000 échantillons de référence supplémentaires et une nouvelle science puissante pour vous donner de meilleurs résultats d'appartenance ethnique.»

De quoi perturber un néophyte qui peut ne pas comprendre pourquoi certaines origines apparaissent ou disparaissent de son rapport ethnique, même si la plupart des utilisateurs semblent accueillir favorablement cette plus grande précision dans leurs résultats. «Je savais que j'avais une ascendance irlandaise, je me demandais pourquoi elle n'apparaissait pas dans le rapport précédent», commente Katy Jean, une Canadienne qui a vu l'analyse de son ADN évoluer avec la base de données d'AncestryDNA.

Un autre facteur pouvant expliquer les divergences de résultats entre laboratoires vient des différences dans les portions de génome examinées pour inférer l'origine biogéographique d'un individu: chaque entreprise utilise son propre panel privé de variations génétiques spécifiques, incluant notamment des marqueurs nommés AIM (*ancestry informative markers*). Les probabilités d'attribution d'origines, tout comme leur précision, dépendent de la quantité et de l'informativité des marqueurs sélectionnés.

Ces informations restent inaccessibles aux chercheurs du milieu académique, rendant impossible toute validation scientifique des conclusions fournies par ces tests. Faute de contrôles suffisants pour assurer la qualité des informations vendues, les témoignages faisant état de résultats aberrants fleurissent, comme celui de ces vraies jumelles canadiennes qui ont reçu des compositions ethniques différentes après envoi de leur ADN à la même entreprise, malgré une similarité à 99,6% des données ADN brutes utilisées pour les générer (*voir ci-contre*). Du celui de Nade, qui rapportait le 19 janvier 2019 qu'elle et son mari avaient respectivement 7,6% et 0% d'origine irlandaise-écossaise-galloise, alors que leur fille en avait 26,5%.

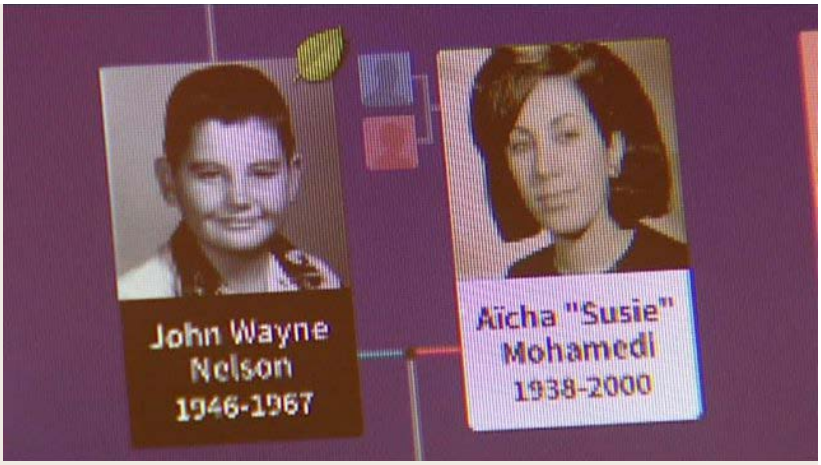
DES ANCÊTRES ACTUELS...

Enfin, l'utilisation de populations contemporaines, et non ancestrales, pour la comparaison avec les ADN individuels testés ne fait qu'ajouter à la complexité d'interprétation des résultats. Ces tests abusivement appelés d'«origine» ou d'«ancestralité» ne nous révèlent pas d'où vient notre ADN dans le passé, mais dans quelle mesure il ressemble aux ADN présents aujourd'hui sur la planète. Avec l'évolution rapide des frontières et les migrations massives de populations de ces

DES TESTS DE PATERNITÉ FIABLES

Afin de répondre à la demande croissante de tests de paternité, plus de la moitié des entreprises vendant des tests [illegible] des kits spécifiques permettant d'établir génétiquement un lien de filiation entre un enfant et son père présumé à partir d'échantillons buccaux. Ces tests génétiques de paternité donnent des résultats d'autant plus fiables que le nombre de marqueurs génétiques étudiés est grand (entre 15 et 21 marqueurs microsatellites pour les kits standards). Les laboratoires accrédités respectant les normes internationales de test fournissent une probabilité allant jusqu'à 99,999% dans le cas d'un résultat positif (paternité confirmée) et 0% dans le cas contraire (paternité exclue).

En France, où le recours à un test de paternité n'est autorisé que dans le cadre d'une procédure judiciaire, les résultats de tels tests d'initiative personnelle ne sont pas exploitables officiellement et ne peuvent être considérés comme preuve légitime devant un tribunal. L'utilisateur risque de plus d'être poursuivi et cité devant le tribunal correctionnel, où il encourt jusqu'à un an de prison et 15000 euros d'amende. Cela ne décourage pas pour autant les amateurs: on estime à plus de 20000 le nombre de tests génétiques de paternité réalisés chaque année par des ressortissants français auprès de laboratoires étrangers en dehors de tout cadre légal, alors que la justice française n'ordonne chaque année que 3000 expertises génétiques pour la recherche ou la contestation de paternité. Ces tests de filiation se déclinent aussi en tests de maternité, de fraternité ou de grand-parentalité. On utilise d'ailleurs ces derniers pour déterminer la paternité en l'absence du père naturel de l'enfant.



En 2016, Nordine Mohamedi, né sous X cinquante ans plus tôt puis reconnu par sa mère Aïcha, pensait qu'il ne retrouverait jamais son père, un soldat américain nommé John Wayne Nelson, quand ses proches lui ont offert un test ADN à Londres, chez AncestryDNA. La base de données l'a relié à une jeune Texane, dont l'oncle se nommait John Wayne Nelson.

Les vrais jumeaux ont-ils le même génome et les mêmes ancêtres ? Le cas des jumelles monozygotes canadiennes Charlsie et Carly Agro *(ce ne sont pas celles représentées sur la photo)* permet d'en douter. En 2018, elles ont indépendamment effectué les tests de cinq entreprises de généalogie génétique. Malgré 99,6 % des SNP étudiés retrouvés identiques chez les jumelles (confirmant, s'il était besoin, leur gémellité), ces entreprises ont obtenu de curieuses différences ethniques. Par exemple, selon l'une, Charlsie a 2,6 % d'origines franco-allemandes, absentes chez Carly. Les résultats variaient aussi d'une entreprise à l'autre.

derniers siècles, il est difficile de connaître les localisations passées des populations actuelles, et davantage encore d'inférer ce qu'étaient autrefois leurs stocks génétiques.

Les résultats, imprécis et partiels, ne sont donc à considérer qu'à titre indicatif et doivent être confrontés aux données issues de recherches généalogiques classiques. « Le généalogiste génétique n'a plus qu'à se replonger dans les livres d'histoire pour retrouver les connexions entre ancêtres, origines géographiques de l'époque et liens génétiques possibles avec les populations », conclut Nathalie Jovanovic-Floricourt, sur le site genealogie-genetique.fr (dont elle est l'autrice, le même que du livre à succès *L'ADN, un outil généalogique*, en rupture de stock deux semaines après sa parution en mars 2018).

Par ailleurs, si l'achat d'un test génétique d'origine peut apparaître au premier abord comme une distraction innocente sans conséquence grave pour le consommateur, il expose les personnes à une multitude de risques peu apparents. Au-delà du simple gaspillage d'argent du fait de l'imprécision ou de l'inexactitude des résultats obtenus, ces tests constituent parfois une menace sérieuse pour la vie privée des consommateurs, souvent insuffisamment préparés à ce qui peut bouleverser leur identité et leur histoire personnelle. Certaines entreprises offrent en effet un service facultatif proposant à ses utilisateurs de rechercher, dans leur base privée de données, d'autres usagers qui leur sont génétiquement similaires, et de préciser pour chacun leur degré de parenté. Si cette recherche constitue une aubaine pour les personnes adoptées, nées sous X ou conçues à partir de dons de sperme, et peut leur permettre de retrouver leurs parents biologiques, il arrive qu'elle conduise à des révélations inattendues quand le test est réalisé « en famille ». Un individu peut ainsi découvrir que son frère n'est qu'un demi-frère (avec parfois en bonus pour le père la révélation de l'infidélité de son épouse), ou que sa sœur beaucoup plus âgée est en fait sa mère.

LES DANGERS DE LA PATERNITÉ

En mars 2017, une étude de Nathalie Moray, de l'université catholique de Louvain, et de ses collègues, révélait que peu d'entreprises parmi les 43 étudiées mettaient en garde le consommateur de la possibilité de découvrir involontairement une « paternité mal attribuée », malgré les conséquences pour les mineurs et les adultes impliqués. La Toile regorge d'histoires d'infidélité et d'autres secrets de famille révélés à la suite de l'utilisation de ces tests. Des groupes d'aide se forment pour combler le manque de soutien psychologique dont souffrent les personnes victimes de ces révélations, comme le groupe Facebook NPE Friends Fellowship, où NPE signifie *not parent expected*, qui rassemble aujourd'hui plus de 2500 personnes, deux ans après sa fondation.

Enfin, au-delà de ces découvertes fortuites, les tests d'origine peuvent être volontairement détournés pour confirmer ou infirmer des liens de parenté, notamment de paternité, et parfois sans que l'un des principaux intéressés en soit informé. Or les tests de paternité sont particulièrement fiables (*voir l'encadré page ci-contre*).

Face à tous ces écueils, autoriser le recours aux usages « récréatifs » de l'ADN requerrait de disposer des moyens nécessaires pour contrôler que les interdictions en vigueur dans notre pays – interdiction de la discrimination sur la base de caractéristiques génétiques, en particulier pour les employeurs et les assurances – soient effectivement respectées. L'équilibre entre lien biologique et lien social, qui sous-tend notre droit de la famille, pourrait se voir fragilisé par la tendance à faire primer la « vérité biologique ». ■

BIBLIOGRAPHIE

N. JOVANOVIC-FLORICOURT, *L'ADN, un outil généalogique*, Archives & Culture, 2019.

P. DARLU, *Origines : l'ADN a-t-il réponse à tout ?*, Le Pommier, 2016

B. JORDAN, *L'Humanité au pluriel*, Le Seuil, 2008.

L'ESSENTIEL

- Plusieurs entreprises proposent de déterminer les risques de développer telle ou telle maladie.
- Cependant, ces tests sont souvent pratiqués sans encadrement par des professionnels de la santé.
- En outre, ces tests ne tiennent pas compte de la complexité de certaines maladies pour lesquelles des facteurs environnementaux interviennent.
- Les bases de données privées constituées par les entreprises du secteur représentent pour elles une mine d'or.
- En France, l'encadrement de ces tests liés à la santé est plus rigoureux.

LES AUTEURS

CATHERINE BOURGAIN est généticienne à l'Inserm et directrice du Cermes3, à Paris.

AUDREY SABBAGH est généticienne des populations à l'université Paris Descartes.

MAURO TURRINI est sociologue à l'université de Nantes.

La crédibilité limitée des tests de santé

Les tests génétiques liés à la santé sont en plein essor. Ils promettent de révéler les risques de développer telle ou telle maladie. Quelle foi leur accorder ?

En mai 2013, l'actrice américaine Angelina Jolie a annoncé avoir subi une double mastectomie préventive à la suite du décès précoce de sa mère par cancer et de la détection dans son génome d'une mutation du gène *BRCA1*. Son risque de développer un cancer du sein s'élevait à 87%. Par cette annonce, la star a incité nombre de femmes dans le monde à effectuer un dépistage similaire. Aux États-Unis, où le recours à ce test est beaucoup moins encadré par les professionnels experts qu'en France du fait de son accès libre, la presse se fait régulièrement écho de femmes qui, comme la jeune Elisha Cooke-Moore en 2016, ont choisi de se faire retirer les seins et les ovaires de façon préventive après un test génétique. Le problème est que beaucoup ont découvert par la suite que leur risque de cancer était en réalité très incertain…

Ces exemples illustrent les risques liés aux tests génétiques concernant la santé. Ils sont très en vogue depuis la fin des années 2000 quand le coût du séquençage est devenu moins prohibitif. Et dès cette époque des contestations ont commencé à s'élever. Les critiques émanaient notamment de médecins, de généticiens et de responsables d'agences chargées de la régulation des dispositifs de santé. Comment fonctionnent ces tests ?

Depuis le début des années 2000, les chercheurs qui s'intéressent aux mécanismes biologiques conduisant certaines personnes à développer une maladie complexe, comme le diabète ou l'infarctus du myocarde, utilisent une approche nommée GWAS (pour *genome wide association study*, ou «étude d'association sur le génome entier»). Il s'agit de constituer de grands groupes de patients atteints de la même maladie et d'aussi grands groupes d'individus sains. Tous

En 2013, Angelina Jolie s'est vu détecter une mutation du gène *BRCA1* qui augmente son risque de développer un cancer du sein, maladie qui avait emporté précocement sa mère. Elle a réagi en recourant à l'ablation de ses seins. Dans quelle mesure a-t-elle eu raison ?

es individus sont soumis à une analyse de leur ADN. Plusieurs milliers de marqueurs génétiques SNP (pour *single-nucleotide polymorphism*, des différences entre individus ne touchant qu'un seul nucléotide de l'ADN) sont ainsi caractérisés pour les deux types d'individus.

UNE COMPLEXITÉ OUBLIÉE

L'approche consiste alors à calculer, pour chacun de ces marqueurs, la proportion de patients qui présentent un des allèles possibles (on parle de fréquence de l'allèle), à calculer cette même proportion pour les témoins, et enfin à comparer ces deux proportions. Plus ces deux proportions diffèrent et plus le marqueur considéré distingue les patients des témoins. Ce résultat, lorsqu'il est confirmé dans d'autres échantillons, peut être utilisé de façon inversée pour évaluer le risque qu'une personne encore non atteinte développe la maladie au cours de sa vie : plus la personne présente les allèles associés au groupe de malades dans les études GWAS et plus son risque de maladie est élevé. *A contrario*, plus elle présente d'allèles retrouvés plus fréquemment chez les témoins, et moins son risque de maladie est élevé.

C'est précisément cette dernière étape, essentielle pour le modèle des tests génétiques de santé vendus directement au consommateur, qui a fait l'objet de critiques d'une partie de la communauté scientifique. Ainsi, dans un avis publié en 2010 sous le titre « Quelle valeur accorder aux prédictions de risques pour les maladies multifactorielles? », la Société française de génétique humaine insistait sur un élément fondamental et pourtant souvent éludé. Dans la plupart des cas, les causes des maladies complexes restent inconnues. Or il est clair que si des facteurs génétiques interviennent, des facteurs environnementaux interviennent également et parfois de façon décisive.

Les méthodes statistiques utilisées pour passer des résultats d'études GWAS aux risques individuels de maladie reposent au contraire sur une hypothèse très simplificatrice. Elles supposent en effet que les maladies complexes sont causées par des facteurs génétiques, nombreux, mais sans interaction avec des facteurs extérieurs. Les risques proposés ne tiennent donc compte que du patrimoine génétique. Dans la très grande majorité des cas, les risques ainsi calculés ne sont que de très mauvaises approximations du risque

LE JUTEUX MARCHÉ DES DONNÉES GÉNÉTIQUES

Une clé du succès des entreprises commercialisant des tests génétiques est sans doute leur capacité à convaincre leurs clients d'intégrer leurs données personnelles sensibles dans de grandes bases de données susceptibles d'intéresser la recherche biomédicale tant publique que privée. Le cas de la société 23andMe est emblématique à cet égard. En 2013, lorsque la FDA interdit la vente de tests génétiques de santé en accès libre, deux des trois entreprises qui s'étaient lancées sur ce marché en 2007, Navigenics et DECODEme, ont déjà fermé boutique. La seule qui ait tenu, 23andMe, s'est imposée en ouvrant largement ses services et en favorisant des usages multiples. Promouvant une culture fondée sur l'autonomie individuelle, la connectivité permanente et la démocratisation de la science et de la médecine, la compagnie californienne a parié très tôt sur l'affinité entre génétique et informatique. Sa communication revendiquait pour chacun le droit d'accéder à son information génétique et mettait en avant la capacité de la société à rendre cette information intelligible à tous. Parallèlement, l'entreprise a intégré les pratiques du numérique en favorisant la circulation et le partage des données. Depuis son compte personnel, l'utilisateur peut comparer son ADN avec celui d'autres usagers, être mis en contact avec des centaines de « parents génétiques » potentiels, discuter de ses résultats sur des forums ou encore télécharger ses données brutes (les versions – ou allèles – des centaines de milliers de marqueurs analysés dans son génome) pour les téléverser sur d'autres sites afin de les analyser de nouveau. Enfin, la société propose à chaque usager de contribuer « en personne » au progrès de la recherche biomédicale en mettant ses données génétiques à disposition et même en les enrichissant avec des informations sur sa santé ou son style de vie. Avec plus de 80 % d'usagers ayant autorisé l'utilisation de leurs données génétiques à des fins de recherche, 23andMe dispose d'une des plus grandes bases génétiques du monde. L'ADN de ses clients apparaît ainsi comme son véritable joyau. Depuis 2015, il a permis à l'entreprise de se faire une place dans la recherche internationale en publiant des études fondées sur sa base de données. Il a également attiré des sociétés pharmaceutiques. Depuis quelques années, en effet, la possibilité de mettre un nouveau médicament sur le marché est de plus en plus souvent conditionnée à l'identification d'un sous-groupe de patients chez lesquels il est jugé plus efficace. La plupart du temps, cette étape passe par l'identification d'un profil génétique de « bons répondeurs ». Les données génétiques deviennent dès lors un sésame pour cette industrie. En 2018, GlaxoSmithKline a annoncé avoir négocié 300 millions de dollars une licence exclusive d'accès aux données de la société 23andMe, révélant à cette occasion que sa base contiendrait le profil de 5 millions d'usagers.

À côté de ces investissements massifs, comme dans d'autres secteurs du numérique, le domaine a vu fleurir des initiatives à but non lucratif, épousant la philosophie du logiciel libre. Des utilisateurs de services génétiques payants ont développé des sites web tels que openSNP, SNPedia ou Open Humans sur lesquels ils partagent gratuitement leurs données personnelles, tandis que d'autres ont développé des structures coopératives comme Midata, qui permettent aux usagers de garder le contrôle sur leurs propres données et les conditions d'accès. Ces initiatives sont cependant encore loin de faire le poids face aux bases de données des entreprises privées.

réel pour un individu donné, qui dépend également de son mode de vie et de l'environnement dans lequel il vit et travaille.

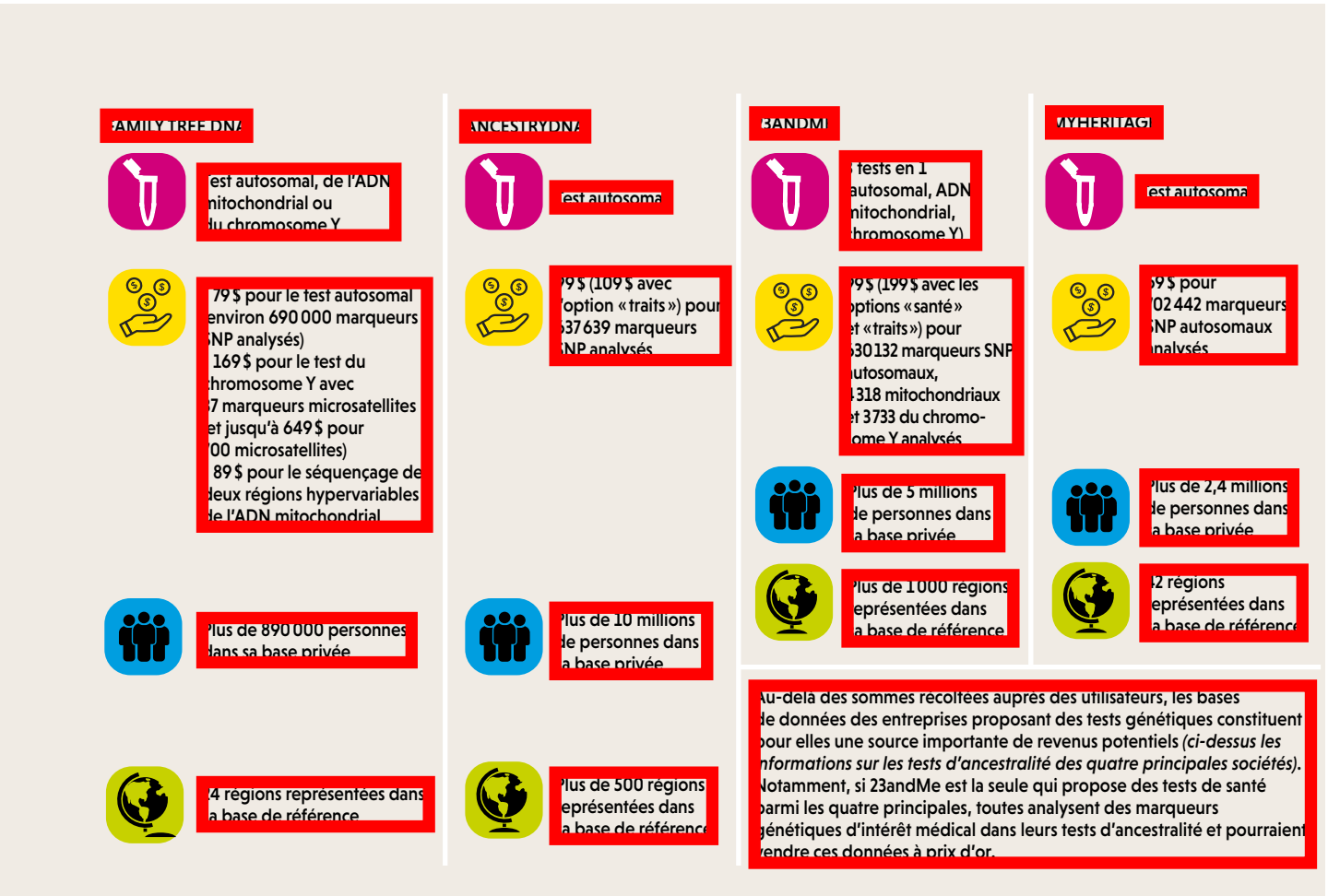
La Société française de génétique humaine condamnait ainsi « ces mesures de risque individuel, considérant que c'est une façon de diffuser une perception erronée des risques » dont les conséquences sont de deux types. À l'échelle individuelle, cette perception est susceptible de causer des angoisses ou des réassurances inappropriées. À l'échelle collective, sa diffusion est de nature à multiplier des examens et actes médicaux préventifs dont l'efficacité est très limitée au regard des coûts associés pour les systèmes de protection sociale.

De nombreuses voix critiquaient ainsi le principe même de livrer ces mesures de risque génomique de maladie directement aux consommateurs, sans l'entremise d'un professionnel de santé. L'enjeu pointé était précisément celui de l'interprétation des résultats, la capacité à tenir compte des limites scientifiques de ces informations et à faire le lien avec des options raisonnables de prise en charge clinique.

Ces critiques furent entendues, et en novembre 2013, la FDA, l'agence américaine qui réglemente l'accès au marché des produits alimentaires, des médicaments et des dispositifs médicaux, porta un coup d'arrêt à la diffusion directe au consommateur de ces tests génétiques pour la santé. Elle reprochait à la société 23andMe, l'un des leaders du marché, de vendre des tests sans avoir démontré leur qualité technique ni leur capacité à offrir aux patients une information suffisamment valide pour prendre de bonnes décisions concernant leur santé, sans accompagnement médical. L'agence imposa à 23andMe l'arrêt immédiat de ses services pour la santé. Pas pour longtemps...

LE VA-ET-VIENT DES TESTS

En effet, une décision de la même FDA a de fait remis en selle les tests génétiques concernant la santé dès 2015. Le premier autorisé par l'agence était un test dit préconceptionnel pour le syndrome de Bloom, proposé par 23andMe. Cette maladie très rare, caractérisée par un retard de croissance et une susceptibilité accrue au cancer, résulte de mutations dans le gène *BLM*. Or on retrouve une mutation particulière dite BLM-Ash chez la plupart des malades d'origine juive ashkénaze (un tiers des quelques



centaines de cas décrits dans le monde). La maladie est par ailleurs récessive: seules les personnes qui ont reçu une mutation BLM-Ash à la fois de leur père et de leur mère sont atteintes. La société 23andMe a donc conçu un test recherchant la présence d'une copie de la mutation BLM-Ash, pour que les porteurs sains de mutations puissent en tenir compte lors d'un projet d'enfant. Si le conjoint est également porteur, le couple aura alors un risque de 25% d'avoir un enfant atteint.

Avec ces tests préconceptionnels – l'entreprise en propose désormais une quarantaine de maladies génétiques rares –, les clients ne sont pas amenés à prendre seuls des décisions, mais bien à se tourner vers des professionnels médicaux de la reproduction pour recourir à un diagnostic prénatal (un test génétique chez le fœtus durant la grossesse) ou préimplantatoire (sur l'embryon avant implantation dans un parcours de fécondation *in vitro*) de façon à éviter la naissance d'un enfant atteint. Un encadrement médical existe donc bien cette fois.

Toutefois, en 2017, la FDA a fait évoluer sa doctrine pour des tests plus discutés. Elle a ainsi autorisé la commercialisation de dix tests de mesure de prédisposition génétique pour des maladies multifactorielles comme Alzheimer, Parkinson, ou la maladie cœliaque. L'agence américaine précise que ces informations n'indiquent pas le risque absolu de maladie chez l'individu testé, mais qu'elles pourraient l'aider à prendre des décisions personnelles relatives à son mode de vie (mieux exercer sa mémoire, changer de régime alimentaire, faire du sport...). On voit, dans le choix des termes utilisés, qu'elle a en partie pris en compte les critiques précédentes sur la valeur des risques génétiques. Mais elle donne dorénavant la priorité au droit des individus à accéder à des informations génétiques personnelles et fait passer au second plan le risque de fausse alerte ou de fausse angoisse, ou la multiplication d'actes médicaux d'utilité discutable, protection qu'assurait jusqu'alors l'intervention d'un professionnel.

Plus récemment encore, en 2018, la FDA a autorisé la commercialisation de tests pour rechercher la présence de trois mutations dans les gènes *BRCA*, qui prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire. Dans ce cas, la détection d'une mutation parmi les trois indique une augmentation importante du risque de maladie, jusqu'à dix fois supérieur à celui des femmes qui ne les portent pas. En revanche, leur absence n'est pas interprétable, puisqu'il existe plus de mille mutations dans ces gènes, pour lesquelles la société 23andMe ne fournit aucune information. Aux États-Unis, avant cette autorisation, la prescription des tests BRCA et l'annonce des résultats étaient contrôlées par des professionnels de santé, eux-mêmes en charge des actions préventives à adopter en cas de test positif: renforcement du suivi des femmes ou ablation préventive des seins et des ovaires.

UNE INFORMATION COMME UNE AUTRE?

En ouvrant l'accès direct de ces tests BRCA aux consommatrices, la FDA a donc franchi un pas supplémentaire pour sortir l'information génétique du contrôle médical. Celle-ci est devenue une donnée, avant tout personnelle, à laquelle les individus doivent avoir accès, s'ils le souhaitent, indépendamment de tout contexte de prise en charge médicale.

Qu'en est-il en France? Le droit français réserve un statut exceptionnel à l'information génétique. Les tests ne peuvent être réalisés qu'à des fins médicales ou scientifiques, ou dans le cadre d'enquêtes judiciaires. Dans toutes ces situations, la présence d'un professionnel dont les compétences sont reconnues et validées est aujourd'hui obligatoire pour décider du test, le réaliser et l'analyser.

Les raisons qui ont présidé à ces choix sont multiples. Elles ont toutefois largement à voir

CE QUE LA LOI AUTORISE EN FRANCE

En France, les tests génétiques à des fins médicales peuvent être utilisés pour poser un diagnostic de maladie chez une personne, évaluer la susceptibilité d'une personne saine de [illegible] à un patient (choix du traitement, dose prescrite...). Les tests doivent toujours être prescrits par un médecin, au cours d'une consultation individuelle pendant laquelle la personne est informée et signe un consentement écrit. Le résultat du test doit être communiqué par le médecin qui a fait la prescription. Lorsqu'est diagnostiquée une maladie génétique grave pour laquelle il existe des formes de prise en charge ou des mesures de prévention, la personne a l'obligation de prévenir ses proches potentiellement concernés. La détection de quelques maladies génétiques est par ailleurs proposée à tous les nouveau-nés depuis 1972. Actuellement, cette détection concerne cinq maladies: la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie congénitale, la mucoviscidose et la drépanocytose. Des tests génétiques sont aussi possibles sur des fœtus en cours de grossesse (diagnostic prénatal) pour des maladies d'une particulière gravité, comme la trisomie 21, quand le couple risque de donner naissance à un enfant atteint ou quand des signes ont été détectés à l'échographie.

Enfin, la loi autorise des tests génétiques sur des embryons avant implantation dans l'utérus de la mère (diagnostic préimplantatoire) pour des maladies d'une particulière gravité, incurables au moment du diagnostic.

LA RÉVOLUTION EST EN MARCHE

Le séquençage du premier génome humain avait coûté 3 milliards de dollars et duré treize ans. Aujourd'hui, les séquenceurs disponibles offrent le même résultat en une journée pour 1 000 dollars. Et l'on nous promet déjà [illegible] génomique visent par ailleurs à dépasser l'usage des puces à ADN, préconisé par les leaders actuels du marché des tests génétiques, pour rendre accessible au grand public le séquençage complet de leur génome. En 2018, deux entrepreneurs du secteur, Razib Khan et David Mittelman, soutenaient que l'ère des puces de SNP des années 2010 serait supplantée par la révolution du séquençage complet des génomes qui s'opérerait au grand jour dans les années 2020. Selon eux, le génome complet de 60 millions d'Américains sera séquencé d'ici à 2025. Si ces informations plus exhaustives contribueront à augmenter la précision des résultats des tests génétiques, elles augmenteront surtout la valeur commerciale des bases de données privées des entreprises qui, d'ores et déjà, font saliver les laboratoires pharmaceutiques.

avec les effets collectifs de cette information biologique qui a la particularité d'être à la fois très stable dans le temps et partagée entre personnes d'une même famille et d'une même population. L'ADN est ainsi une donnée fort utile pour qui cherche à trier, sélectionner, discriminer, assigner à des individus une identité figée, sur la base d'informations biologiques pouvant être présentées comme «scientifiques». C'est en outre une information bien plus fragile qu'elle n'en a l'air. Les liens entre risque de cancer du sein ou de l'ovaire et mutations dans les gènes *BRCA* en sont une bonne illustration.

Alors même que le test BRCA est proposé en routine clinique depuis la fin des années 1990, l'opération reste délicate. Avancer des prédictions de cancers fondées sur la seule analyse génétique, alors que le déterminisme de ces maladies est souvent plus complexe, requiert des précautions. Le faire pour des mutations qui n'ont pas toutes les mêmes conséquences sur le fonctionnement cellulaire complique encore la situation. En France, dès 1991, les professionnels de ce domaine, conscients de ces difficultés, se sont organisés en un réseau national. Ce Groupe génétique et cancer a ainsi permis de proposer les tests BRCA sur tout le territoire, tout en évaluant les pratiques. L'enjeu était de faire remonter toutes les difficultés et les solutions expérimentées de façon à gérer au mieux, collectivement, les nombreuses incertitudes associées à ces tests. De fait, si la mise en place de bases de données internationales dont la taille ne cesse de croître permet d'affiner les prédictions, elle ne réduit pas totalement l'incertitude. Le risque associé à certaines mutations reste toujours impossible à préciser et, pour d'autres, les estimations de risque sont évaluées à la baisse.

Aujourd'hui, toutefois, la spécificité de l'information génétique semble s'amoindrir du fait de l'explosion du marché des tests génétiques.

L'information génétique n'en serait plus qu'une parmi d'autres dans l'océan de données personnalisées sur notre biologie et nos modes de vie. Le droit à disposer de son information génétique individuelle serait du même ordre que celui de savoir ce que Google connaît de nous. Et même mieux, il nous permettrait de devenir encore plus acteurs que nous sommes déjà censés l'être de notre santé, du bonheur de nos enfants (en leur évitant d'être atteints de certaines maladies), de notre quête d'identité…

Dans ce récit lisse, largement porté par des discours de promesses que sous-tendent des intérêts économiques qu'il faut avoir en tête (*voir l'encadré page30*), l'information génétique a une valeur donnée, fiable, scientifiquement validée. Peu de place est laissée aux difficultés, aux ajustements, aux incertitudes évoquées. Ou alors, il est considéré que les individus s'y adapteront, et les systèmes avec.

QUELLE LOI DE BIOÉTHIQUE?

Les questions soulevées par les tests génétiques en libre accès se posent évidemment dans tous les pays. Mais tous n'entretiennent pas la même histoire avec la génétique. Ils n'ont pas fait les mêmes choix en matière d'organisation de leur système de santé. Ils n'ont pas tous la même confiance dans le marché pour organiser la vie sociale. Ils n'évaluent pas de la même façon la balance entre libertés individuelles et bien-être collectif. Dans un pays comme la France, où l'accès aux soins est pris en charge par une solidarité nationale, sous fortes tensions financières, on ne peut réfléchir à l'accès aux tests génétiques individuels sans penser aussi à ses conséquences sur le système de santé dans son ensemble, et notamment à celles de la multiplication d'actes médicaux liés à des tests génétiques réalisés en dehors de tout contexte clinique pertinent.

La généralisation des tests génétiques préconceptionnels *via* le diagnostic préimplantatoire et l'augmentation du recours à la fécondation *in vitro*, qui en est souvent un corollaire, impliquent de confier encore un peu plus nos projets reproductifs au contrôle des médecins. Un choix qui n'a rien d'automatique. Cela pourrait renforcer encore la pression sociale qui s'exerce déjà sur les couples en les poussant à utiliser tous les moyens technologiques disponibles pour faire naître des enfants «en bonne santé», pour optimiser encore la sélection de vies considérées comme «valant le coup d'être vécues».

Ces interrogations, qui sont loin d'épuiser le sujet, sont importantes au moment où le Parlement français examine le nouveau projet de loi de bioéthique, dont un volet concerne les examens génétiques et la médecine génomique. D'autant que les progrès en termes de séquençage sont loin de se tarir. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. DUCOURNAU, *S'entreprendre avec ses gènes: Enquête sur l'auto-génétisation,* PUR, 2018.

M. MATHIEU ET P. MALZAC, *Tests génétiques: illusion ou prédiction?,* Le Muscadier, 2017.

C. BOURGAIN ET P. DARLU, *ADN superstar ou superflic? Les citoyens face à une molécule envahissante,* Le Seuil, 2013.

L'ESSENTIEL

- La biologie enseigne que les gènes s'expriment dès lors que les protéines les activent.
- Or l'expression des gènes est souvent aléatoire : pour un même gène, elle varie d'une cellule à l'autre et au cours du temps.
- La première cause de l'expression aléatoire est la quantité de facteurs de transcription disponibles pour « lire » un gène.
- Une autre cause est spatiale : l'ADN est organisé de telle façon que l'activation d'un même gène est plus ou moins probable.

L'AUTEUR

THOMAS HEAMS
est maître de conférences à AgroParisTech à Paris et chercheur à l'Inra dans l'unité Génétique animale et biologie intégrative (Gabi), à Jouy-en-Josas.

La fin du programme génétique

Le génome n'est pas le chef d'orchestre exclusif du fonctionnement d'une cellule et de l'expression de ses gènes. Le hasard y a aussi sa part.

Dans toutes les universités du monde, les professeurs de biologie enseignent le même grand principe où le déterminisme est roi : les cellules obéissent à un programme inscrit dans le génome, l'ensemble des gènes localisés dans l'ADN du noyau cellulaire. Ce programme génétique est le chorégraphe d'un ballet bien réglé, où chaque cellule et chaque molécule contribuent au bon fonctionnement de l'organisme entier. En particulier, chaque gène s'exprime, c'est-à-dire transmet un message, par l'intermédiaire de protéines qui se fixent sur l'ADN. Si l'une d'elles est présente en quantité suffisante, le gène qu'elle contrôle est activé ou réprimé. Cette description strictement déterministe ne reflète qu'une partie de la réalité.

Des expériences récentes ont confirmé des intuitions théoriques vieilles de plusieurs décennies : l'expression des gènes (*voir les Repères, page 6*) est souvent aléatoire : elle n'est pas la même, à un instant donné, dans des cellules dotées des mêmes gènes, ni au cours du temps dans une cellule particulière. En d'autres termes, loin d'être rigoureusement programmée, l'expression des gènes obéit à des lois de probabilité. Et cela change tout.

Avec une expression déterministe, l'existence de gènes impose un ensemble de

Des variations aléatoires à chaque division cellulaire dans les profils épigénétiques des cellules expliqueraient en partie pourquoi deux vrais jumeaux n'ont pas exactement les mêmes caractéristiques physiques.

caractéristiques cellulaires spécifiques, un phénotype. À l'inverse, avec une conception probabiliste, à un groupe de gènes ne correspond pas un phénotype unique ; des aléas modulent l'expression de ces gènes, de sorte que certaines cellules n'acquièrent pas ce phénotype, tandis qu'il apparaît par hasard dans d'autres cellules.

En réalité, cette opposition n'est qu'apparente. D'une part, un événement plus ou moins probable n'échappe pas aux règles de la causalité. Le jeu de dés (*az-zahr* en arabe), par exemple, obéit aux probabilités, bien que les dés suivent les lois de la mécanique classique. D'autre part, et c'est ce qui nous intéresse ici, le déterminisme peut être envisagé à l'aune des probabilités : en effet, tout événement déterminé a une probabilité de s'accomplir égale à 0 (il ne se produit pas), ou égale à 1 (il se produit) ; quand on étudie la probabilité qu'apparaisse une combinaison d'un très grand nombre d'événements déterminés, ayant tous une probabilité égale à 0 ou à 1, on conçoit qu'elle puisse prendre toutes les valeurs entre 0 et 1, et devenir déterministe seulement dans ce dernier cas.

DENTIQUES, MAIS DIFFÉRENTS

Les premiers indices de la variabilité aléatoire de l'expression des gènes datent de la fin des années 1950. Aaron Novick et Milton Weiner, de l'université de Chicago, travaillaient sur le modèle cellulaire de l'opéron lactose, dont l'équipe de Jacques Monod, à l'institut Pasteur, avait montré l'intérêt pour étudier l'expression des gènes : en présence de lactose, des bactéries *Escherichia coli* fabriquent l'enzyme nécessaire à l'utilisation de ce sucre.

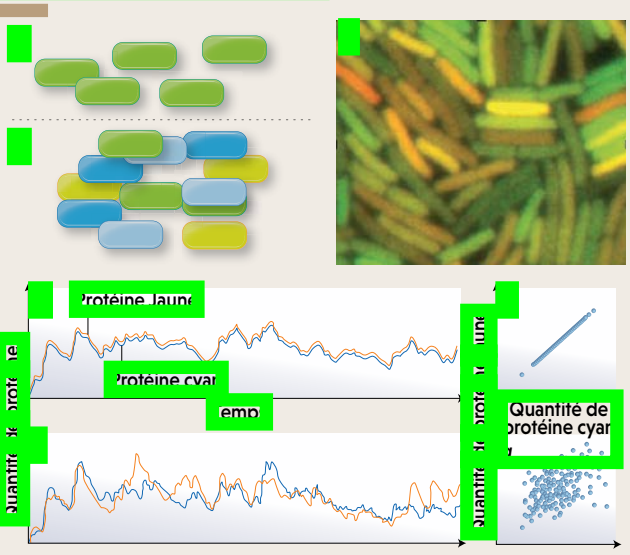
Ils montrèrent que des bacilles génétiquement identiques et placés dans les mêmes milieux de culture ont un comportement différent : les uns sont capables de métaboliser le lactose (ils fabriquent l'enzyme) ; les autres ne le peuvent pas, car ils produisent l'enzyme en trop petite quantité, voire pas du tout. Ces différences proviennent de variations de l'expression des gènes, mais aussi de fluctuations génétiquement déterminées des concentrations d'autres composants cellulaires.

Après ces prémices, l'histoire de l'expression aléatoire des gènes s'est écrite en pointillé, faute de technique efficace. En 1976, John Spudich et Daniel Koshland, de l'université de Berkeley, décrivent chez des bactéries une « individualité non génétique », caractérisée par des cellules ayant des comportements différents en milieu homogène, qu'ils relient au hasard. Dans les années 1990, l'utilisation astucieuse, mais sporadique, de techniques de biologie moléculaire ou d'imagerie permet d'en préciser la nature.

Ainsi, Jamel Chelly, dans l'équipe d'Axel Kahn et Jean-Claude Kaplan, à l'institut Cochin de génétique moléculaire, décrivent en 1988 un phénomène d'expression « illégitime », où n'importe quelle cellule exprime faiblement n'importe quel gène. Mark Wijgerde et Peter Fraser, à Rotterdam, en 1995, envisagent une activation aléatoire des gènes d'une cellule à l'autre, et le groupe d'Edna Hardeman, en Australie, détecte une expression génique stochastique chez la souris, en 1998.

VARIATIONS SUR UN MÊME THÈME

Des colibacilles expriment deux gènes codant deux protéines fluorescentes, l'une bleu cyan, l'autre jaune. On s'attend à ce que les bactéries produisent la même quantité des deux protéines, et qu'elles deviennent vertes *(a)*. Or les unes deviennent jaunes, d'autres bleues, et d'autres encore prennent des couleurs intermédiaires *(b)* ; sur la photographie *(c)*, les couleurs des bactéries résultent de l'utilisation d'un filtre. Si l'expression des gènes des deux protéines n'était pas aléatoire, l'abondance de la protéine jaune varierait au cours du temps de la même façon que celle de la protéine bleue *(d)*. Autrement dit, ces quantités varieraient linéairement *(e)*. En revanche, l'expression aléatoire des gènes se traduit par des variations indépendantes des quantités des deux protéines *(f)*. La variation de la protéine jaune en fonction de la bleue se traduit alors par une distribution aléatoire des points de fluorescence : chaque point correspond à une bactérie *(g)*.



Ces travaux expérimentaux se déroulent alors que Jean-Jacques Kupiec, à l'hôpital Saint-Louis, puis à l'institut Cochin, développe une théorie probabiliste de la différenciation cellulaire depuis le début des années 1980. Mais ce sont des techniques utilisant la protéine fluorescente verte, ou GFP, qui vont faire la part des choses, en prouvant que des gènes s'expriment de façon stochastique.

La nature stochastique de l'expression des gènes est confirmée, des bactéries jusqu'aux humains

En 2002, l'équipe de Peter Swain et Michael Elowitz, de l'université Rockefeller, à New York, intègre dans le génome d'*Escherichia coli* deux gènes codant deux variants de la GFP: l'un, une protéine à fluorescence bleu cyan, l'autre, une protéine fluorescente jaune. La construction génétique est identique dans les deux cas. D'après la théorie déterministe, chaque bactérie doit exprimer ces deux gènes dans des proportions quasi semblables; la fluorescence résultante devrait donc être similaire dans toutes les bactéries, qui auront peu ou prou la même «couleur»: un mélange à parts égales de bleu et de jaune, soit du vert. De petites différences ne représenteraient qu'un «bruit» extrinsèque: les bactéries pourraient être plus ou moins vertes.

Le résultat déjoua ces prédictions: la couleur de fluorescence variait d'une bactérie à l'autre, allant du jaune à l'orange et au vert, avec plusieurs couleurs intermédiaires. Cela signifiait que l'expression des gènes de fluorescence dans une bactérie donnée était aléatoire, indépendamment de la concentration des acteurs de la transcription (*voir l'encadré page ci-contre*).

La même année, l'équipe de Robert Singer, du collège de médecine Albert-Einstein, à New York, a étendu ce type d'analyse à plusieurs gènes dans des cellules humaines. Des sondes d'ADN fluorescentes se fixaient sur les molécules d'ARN codées par 11 gènes. À chaque gène correspondait ainsi un «code à barres» coloré spécifique, composé par les sondes fluorescentes. Or, dans une population de cellules identiques, chaque cellule présentait une combinaison de codes à barres spécifique qui changeait au cours du temps; et toutes les cellules avaient des comportements différents.

Depuis, de nombreuses équipes ont confirmé la nature stochastique de l'expression des gènes, des bactéries jusqu'aux cellules humaines. Mais pourquoi des gènes s'expriment-ils ainsi? On peut identifier deux types de raisons. D'abord, des causes moléculaires, dues aux interactions des molécules sur les sites de la transcription (enzymes, facteurs de transcription, autres protéines, ADN). Ensuite, des causes topologiques, mettant en jeu la facilité avec laquelle les facteurs de transcription accèdent aux gènes selon la forme que prend la molécule d'ADN.

LA DYNAMIQUE DE L'EXPRESSION

Pour comprendre, rappelons qu'un gène est une séquence d'ADN, une suite de nucléotides (les lettres A, C, T et G), qui contient un message codé. Le code génétique établit une correspondance entre des séries de trois nucléotides et les acides aminés qui composent les protéines. L'expression d'un gène comporte plusieurs étapes qui aboutissent à la synthèse d'une protéine (*voir les Repères, page 6*). Elle commence par l'activation du promoteur, une petite séquence située au début du gène. Puis, une enzyme (l'ARN polymérase II) se fixe sur le promoteur et se déplace le long de l'un des brins de l'ADN: ce faisant, elle transcrit la suite de nucléotides composant le gène en un ARN dit messager; celui-ci sort du noyau et rejoint des ribosomes qui traduisent le message en protéines.

Ce mécanisme d'expression est régulé par des mécanismes dits épigénétiques, qui ne dépendent pas directement de la séquence d'ADN initiale: de petites molécules se fixent sur l'ADN ou sur les histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule dans les cellules eucaryotes, dotées d'un noyau (*voir L'hérédité sans gène, par M. Skinner, page 44*). Par ailleurs, de petites molécules d'ARN, les micro-ARN, bloquent la traduction de certains ARN messagers. Or, à chacune de ces étapes, les structures moléculaires en jeu interagissent de façon dynamique, c'est-à-dire que leurs interactions évoluent constamment. C'est ce qu'a montré l'utilisation de sondes fluorescentes.

Par exemple, le groupe de Gordon Hager et Tim McNally, de l'Institut américain du cancer, a ainsi mis en évidence un ballet aléatoire de certains facteurs de transcription autour du promoteur de leurs gènes cibles; chaque molécule ne

reste liée au promoteur que durant quelques secondes ou dizaines de secondes avant d'être remplacée par une autre molécule. De même, on sait désormais que l'association des histones avec l'ADN est beaucoup plus dynamique que ce que l'on imaginait: le temps moyen de cette association varie de quelques secondes à quelques minutes, ce qui modifie sans cesse les zones de l'ADN qui peuvent ou non être transcrites.

On sait aussi, notamment grâce à l'équipe de Peter Fraser, à l'institut Babraham de Cambridge, que l'expression des gènes n'est pas homogène dans le noyau cellulaire; elle se déroule dans quelque 2500 régions particulières, nommées «usines à transcription». Ces régions sont riches en ARN polymérase. Plusieurs gènes partagent la même usine à transcription, sorte de tête de lecture sur laquelle chacun vient tour à tour «s'activer».

Faute de connaître les mécanismes tridimensionnels plausibles qui contrôleraient précisément ces mouvements, on doit privilégier l'hypothèse la plus simple: celle de changements aléatoires de la conformation de l'ADN qui exposeraient les gènes aux usines à transcription. Ce mode dynamique coïncide avec le fait que les ARN et les protéines correspondant à un gène sont produits par bouffées, parfois sous l'impulsion d'une seule molécule.

UNE EXPRESSION EN FONCTION D'UNE CLOCHE

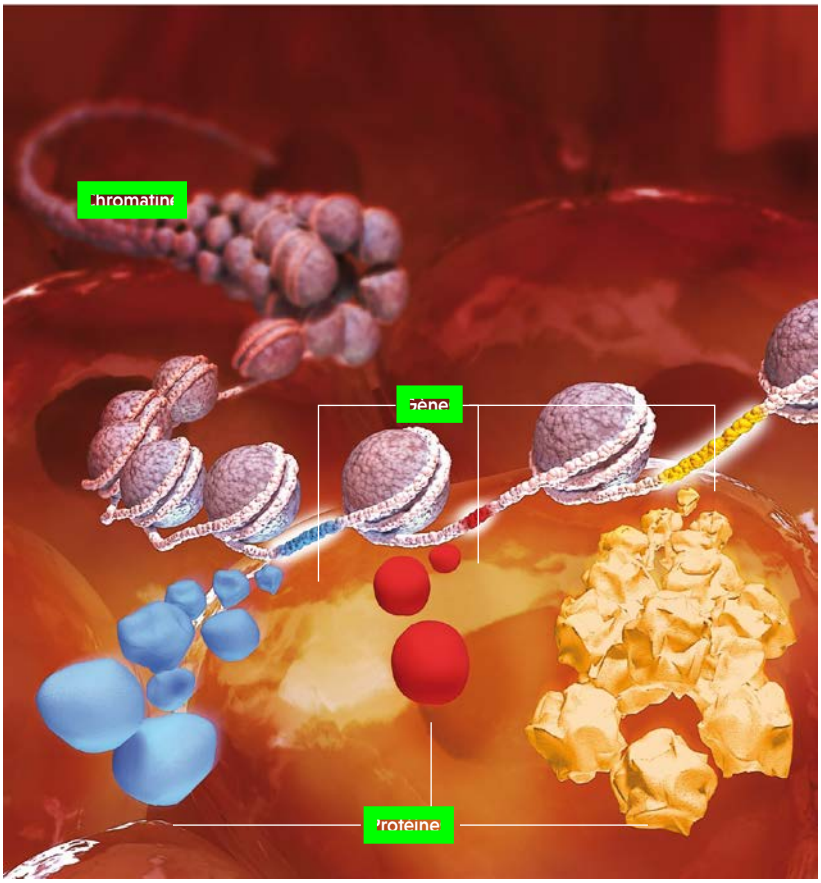
Par ailleurs, les molécules qui régulent l'expression des gènes – facteurs de transcription et répresseurs – sont souvent en petite quantité dans la cellule. Ainsi, 80% des protéines d'une bactérie sont présentes en moins de 100 exemplaires; certaines, impliquées dans la division cellulaire ou dans la réparation de l'ADN, n'ont que quelques dizaines de copies.

Prenons le cas d'une protéine que chaque cellule d'une population contient en 50 exemplaires. En théorie, lors de la division cellulaire, les cellules filles reçoivent, en moyenne, 25 copies chacune. Mais en réalité, cette répartition suit la loi de Gauss; elle est en forme de cloche centrée sur une moyenne. On peut donc s'attendre à ce qu'autour de cette moyenne, surviennent des situations très diverses. Dans environ 6% des cas, la répartition est même très inégale, certaines cellules filles recevant moins de 19 copies, tandis que d'autres en récupèrent plus de 30 (ces estimations sont issues d'une répartition gaussienne standard). De sorte que certaines cellules ont 50% de protéines de plus que les autres. Au final, la transcription d'un gène fonctionne sur un mode instable: son expression n'a lieu que si les molécules de régulation sont suffisamment nombreuses à proximité de son promoteur. Elle peut se produire dans une cellule (et pas dans ses voisines), puis diminuer avec la dégradation des facteurs de transcription.

Ainsi, des cellules ayant les mêmes gènes produisent des quantités différentes de facteurs de transcription et expriment des gènes distincts. Pour un gène donné, le promoteur de la transcription passe d'un état actif à un état inactif et le rythme de transition d'un état à l'autre détermine à quelle vitesse fluctue l'expression du gène: plus la période séparant deux activations successives du promoteur est courte, plus la variation de l'expression du gène est rapide. Or on a montré que la structure du promoteur influe sur ce rythme. Ainsi, en 2006, l'équipe de James Collins, à l'université de Boston, a découvert chez la levure que les promoteurs qui contiennent un motif de nucléotides, la boîte TATA (riche en thymine et en adénine), réagissent plus vite que les promoteurs qui en sont dépourvus.

Ce sont donc les variations naturelles des interactions moléculaires sur les sites de la transcription qui rendent l'expression génique aléatoire. Cependant, la structure même de l'ADN dans la cellule y contribue également. Cette longue molécule occupe un volume dans

L'expression aléatoire des gènes se traduit par la synthèse de protéines différentes ou dans des proportions différentes dans les cellules génétiquement identiques d'un même tissu. Par exemple, une protéine *(ici en rouge)* peut être synthétisée en petite quantité tandis que d'autres *(en bleu et en jaune)* sont produites en plus fortes concentrations. En revanche, la même protéine sera plus abondante dans une cellule voisine, ou absente dans une troisième, tandis que les deux autres protéines seront moins présentes.



HASARD ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Pour les Grecs, la Terre était le centre du monde. Quand Ptolémée, à l'aube du Ier millénaire, se rendit compte que cette théorie ne décrivait pas correctement la trajectoire des planètes, il proposa non pas d'en changer, mais d'ajouter des hypothèses supplémentaires, les « épicycles ».
Il fallut attendre Copernic pour que l'on abandonne l'hypothèse initiale et que l'on adopte le système héliocentrique.
Aujourd'hui, en biologie, la révolution copernicienne correspond à l'avènement de l'épigénétique : depuis quelques années, on rassemble sous cette appellation plusieurs phénomènes moléculaires disparates qui provoquent des différences héritables et réversibles de l'expression des gènes sans changer leur séquence *(voir L'hérédité sans gène, par M. Skinner, page 44)*.
Ces phénomènes remettent en cause la vision classique, déterministe, du fonctionnement des gènes, puisqu'il ne suffit plus de connaître la séquence précise d'un génome pour espérer expliquer le fonctionnement de l'organisme qui le porte. Le phénomène d'épigenèse le mieux connu est celui de la méthylation des gènes, l'ajout d'un groupe méthyle. Ces petites modifications chimiques de certaines bases de l'ADN peuvent empêcher ou moduler l'expression du gène qui les porte. La méthylation et la déméthylation sont des phénomènes dynamiques qui durent quelques dizaines de secondes au plus. De même, les histones, protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, peuvent être méthylées, acétylées (par ajout d'un groupe acétyle) ou phosphorylées (groupe phosphate), et ce statut, lui aussi dynamique, a un impact sur l'accessibilité des facteurs de transcription à l'ADN.
On sait que les profils épigénétiques d'une cellule (par exemple l'ensemble des groupes méthyles portés par son génome) subissent des variations aléatoires à chaque division cellulaire. Ces différences expliqueraient en partie pourquoi deux vrais jumeaux n'ont pas exactement les mêmes caractéristiques physiques.
D'autres phénomènes épigénétiques sont de natures ou d'échelles différentes. On peut mentionner les micro-ARN. Ces très nombreux petits ARN qui ne sont pas traduits en protéines peuvent perturber l'expression des autres gènes : quand ils s'apparient avec un ARN messager, ils provoquent sa dégradation !
Enfin, à une plus large échelle, les chromosomes occupent dans le noyau, même quand ils sont décondensés, des « territoires chromosomiques », dont l'organisation interne comporte des zones où l'expression des gènes est facilitée et d'autres où elle est réprimée.
Il existe en outre des enzymes « remodeleuses » de la chromatine, qui modifient sa structure et rendent possible ou non l'expression des gènes. Il semble enfin que la position d'un gène dans le noyau, plutôt vers le centre ou plutôt vers la périphérie, ait des conséquences sur son expression.
Ces mécanismes épigénétiques sont-ils la preuve qu'un ordre déterministe est à l'œuvre, dans la mesure où ils permettraient de contrer la dimension aléatoire de l'expression des gènes ? Ou au contraire, sont-ils des indices que le hasard règne en maître, que toute volonté de codifier et de prévoir le fonctionnement cellulaire est illusoire tant l'écheveau des interactions internes est complexe ?
L'existence d'un « code histone », qui se superposerait au code génétique, irait dans le sens d'un déterminisme caché. Ce code, encore hypothétique et contesté, résulterait des modifications chimiques des histones, dont les combinaisons correspondraient à différents états de transcription des gènes. Il reste à comprendre si les fluctuations aléatoires des modifications chimiques autorisent une stabilité suffisante du code, nécessaire à son « interprétation ».
Le raisonnement est le même avec les micro-ARN dits interférents. On considère qu'ils représentent un nouveau mode de régulation, emboîté dans ceux déjà décrits. Mais si l'on se place dans le cadre probabiliste, on s'interroge : de tels éléments de régulation peuvent-ils vraiment s'emboîter de la sorte ? À tout le moins, on comprend qu'ils contribuent à la variabilité intercellulaire.
Quant aux territoires chromosomiques, alors que l'on a longtemps pensé qu'ils se disposaient les uns par rapport aux autres de façon non aléatoire, ils fluctuent en fait selon les cellules ou les générations cellulaires. De sorte que si leur position a un impact sur l'expression des gènes qu'ils contiennent, cette dernière pourrait en être modifiée. On voit mal quel code complexe pourrait, en coordination avec les autres « codes », dicter ces variations topologiques. Elles sont plus facilement explicables par l'intervention du hasard, éventuellement suivie d'une stabilisation des états adaptés à la fonction de la cellule ou à sa survie.

le noyau, car elle se replie sur elle-même. Chez les eucaryotes, nous l'avons dit, elle s'enroule autour de protéines, les histones, formant un long filament, la chromatine. Elle ressemble alors à un long collier de perles enroulé de façon compacte, les perles correspondant aux assemblages d'ADN et de molécules d'histones, nommés nucléosomes.

Certains gènes sont inaccessibles, car situés au cœur de la « bobine ». De même, dans une cellule, par nature très encombrée par des centaines de protéines, de petites molécules et d'organites, le trajet d'un facteur de transcription jusqu'au promoteur de son gène cible est pour le moins aléatoire : s'il parvient à proximité de la molécule d'ADN, il faut encore qu'il pénètre dans les replis de la chromatine et qu'il trouve son chemin parmi les nucléosomes. Rien ne permet de penser que cette progression se produise à l'identique d'une cellule à une autre, même si finalement la transcription du gène cible a bien lieu.

L'ALEA CONTRÔLÉ

Un troisième type de mécanisme en jeu dans l'expression aléatoire des gènes est son... contrôle. Cette notion, qui sous-entend que l'on réduit l'incertitude, semble contredire celle de phénomène stochastique, par nature imprévisible. En fait, elle traduit, là encore, le fait que l'expression des gènes se déroule dans le contexte de la cellule et donc sous certaines contraintes.

Le mécanisme de contrôle le mieux connu est le rétrocontrôle négatif, ou autorégulation négative : des protéines synthétisées à la suite de l'expression d'un gène inhibent une étape située en amont de leur production, ce qui tend à réduire leur concentration. Si la cellule les

dégrade, leur production est à nouveau favorisée, car le rétrocontrôle diminue.

Un exemple bien étudié est celui des gènes et des protéines qui déterminent le fonctionnement de l'horloge circadienne. Deux protéines, Per et Cry, synthétisées sous l'action des protéines Clock et Bmal1, inhibent en retour ces deux molécules, ce qui stoppe l'expression des gènes *per* et *cry*. La concentration des deux protéines devient alors si faible qu'elles ne bloquent plus Clock et Bmal1, ce qui relance le cycle (les gènes *per* et *cry* pouvant de nouveau s'exprimer).

Résumons-nous. L'expression aléatoire des gènes est un phénomène répandu dans le monde vivant, explicable par des mécanismes moléculaires et structuraux, et contrôlé. Cette conclusion semble contre-intuitive. Le hasard serait-il contrôlé – ou déterministe – quand il s'agit de l'expression des gènes?

La cellule constitue un milieu organisé et contraignant où les interactions moléculaires mettent en jeu des forces physicochimiques. Certes, les molécules en jeu sont si nombreuses qu'il semble vain d'espérer connaître leurs interactions. Mais cela ne signifie pas que l'expression aléatoire des gènes n'a pas de causes, qu'elle n'est pas déterminée.

Inversement, un processus déterministe a une probabilité maximale de se produire. En génétique, un tel processus se résume à la prédiction suivante: si une cellule a les gènes *a*, *b*... *n*, dans des conditions *c*, elle se différenciera inéluctablement en adoptant le phénotype *p*; les conditions initiales imposent le comportement de la cellule. Ainsi, on peut prédire qu'une cellule souche du sang se différenciera en globule rouge si une série particulière de gènes est transcrite, alors que l'expression d'une autre combinaison de gènes produira un globule blanc. La prédiction considère donc les événements avec une probabilité égale à 0 (rien ne se passe comme prévu) ou à 1 (l'événement prédit se produit).

Nous entrevoyons alors une grammaire commune. La grille de lecture probabiliste affirme qu'une cellule va exprimer le phénotype *p*, non avec une probabilité de 0 ou de 1, mais avec une certaine probabilité située entre ces valeurs. Dans un tissu composé de nombreuses cellules, compte tenu des effets de moyenne appliqués aux variations entre cellules, la probabilité que les phénomènes aléatoires donnent un résultat prédictible et reproductible se rapproche alors de 1.

Le fonctionnement déterministe de la cellule représente donc un cas particulier de l'expression aléatoire des gènes. Selon cette conception, l'expression des gènes serait plus ou moins aléatoire, ou plus ou moins déterminée. Certains gènes seraient transcrits de façon quasi déterministe, grâce à des mécanismes acquis par sélection naturelle: augmentation du nombre de copies, position sur le génome... D'autres gènes le seraient plus ou moins aléatoirement.

Le hasard joue sans doute un rôle notable quand le nombre de molécules produites est faible. En effet, la variation aléatoire de l'expression d'un gène – une mesure de l'intervention du hasard – est plus importante quand le nombre de molécules du facteur de transcription qui l'active est petit: si 100 molécules d'ARN sont formées dans une cellule, en produire cinq de plus correspond à une variation de 5%. En revanche, si dix molécules d'ARN seulement sont transcrites en moyenne, une transcription supplémentaire de cinq molécules représente une variation de 50%.

De nombreux travaux laissent penser que le génome n'est pas tant le support d'un programme qu'une «boîte à outils». Face aux contraintes de l'environnement, la cellule y pioche pour «inventer» de nouvelles solutions. L'expression aléatoire des gènes confère alors un avantage: les cellules dont l'expression des gènes est stochastique survivent mieux aux changements de l'environnement; certaines d'entre elles trouveront une solution adaptée au bout d'un certain nombre de cycles d'expression aléatoire, alors que les cellules qui expriment toutes les mêmes gènes risquent d'être condamnées. Ce comportement exploratoire suivi d'une stabilisation est une forme de sélection naturelle cellulaire.

UN PHENOMENE FONDAMENTAL

Cependant, il serait absurde de considérer que toute variation aléatoire de l'expression des gènes est avantageuse. Si les produits de certains gènes ainsi activés se révèlent nuisibles, les cellules qui les synthétisent risquent d'être éliminées par la sélection naturelle. Effectivement, plusieurs résultats révèlent que les processus évolutifs ont minimisé l'expression aléatoire des gènes qui limitent la capacité de l'individu à s'adapter. Par exemple, des gènes toxiques pour la levure sont transcrits de façon moins aléatoire que les autres gènes. Certains gènes sont donc plus soumis que d'autres aux fluctuations stochastiques de leur transcription.

Reste la question de fond: l'expression stochastique des gènes n'est-elle pas, plus simplement, un phénomène parasite, un bruit qui empêche le fonctionnement optimal d'organismes gouvernés par leur programme génétique? Nous sommes nombreux à penser qu'on ne peut la réduire à cela. Elle constitue vraisemblablement aussi la base d'un phénomène biologique fondamental, utile et potentiellement nécessaire qui, en multipliant les combinaisons de gènes exprimés dans une cellule, ferait apparaître celle qui sera adaptée à l'environnement cellulaire, en une forme de sélection naturelle interne à l'organisme. ■

BIBLIOGRAPHIE

F. HEAMS, *Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire. Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique,* sous la direction de J.-J. Kupiec, O. Gandrillon, M. Morange et M. Silberstein, Syllepse, 2009.

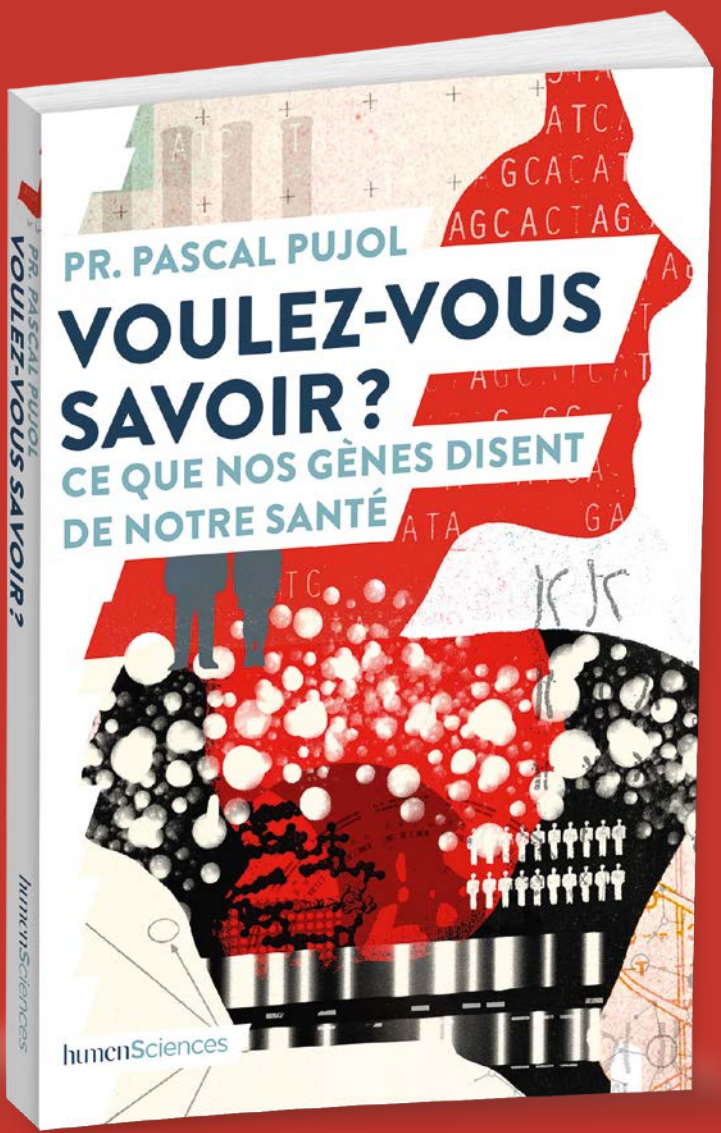
F. HEAMS, PH. HUNEMAN, G. LECOINTRE & M.SILBERSTEIN, *Les Mondes darwiniens. L'évolution de l'évolution,* Syllepse, 2009.

A. RAJ ET A. VAN OUDENAARDEN, Nature, nurture, or chance: stochastic gene expression and its consequences, *Cell,* vol. 135, pp. 216-226, 2008.

M. KÆRN *ET AL.*, Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes, *Nat. Rev. Genet.,* vol. 6, pp. 451-464, 2005.

M. B. ELOWITZ *ET AL.*, Stochasticgene expression in a single cell, *Science,* vol. 297, pp. 1183-1186, 2002.

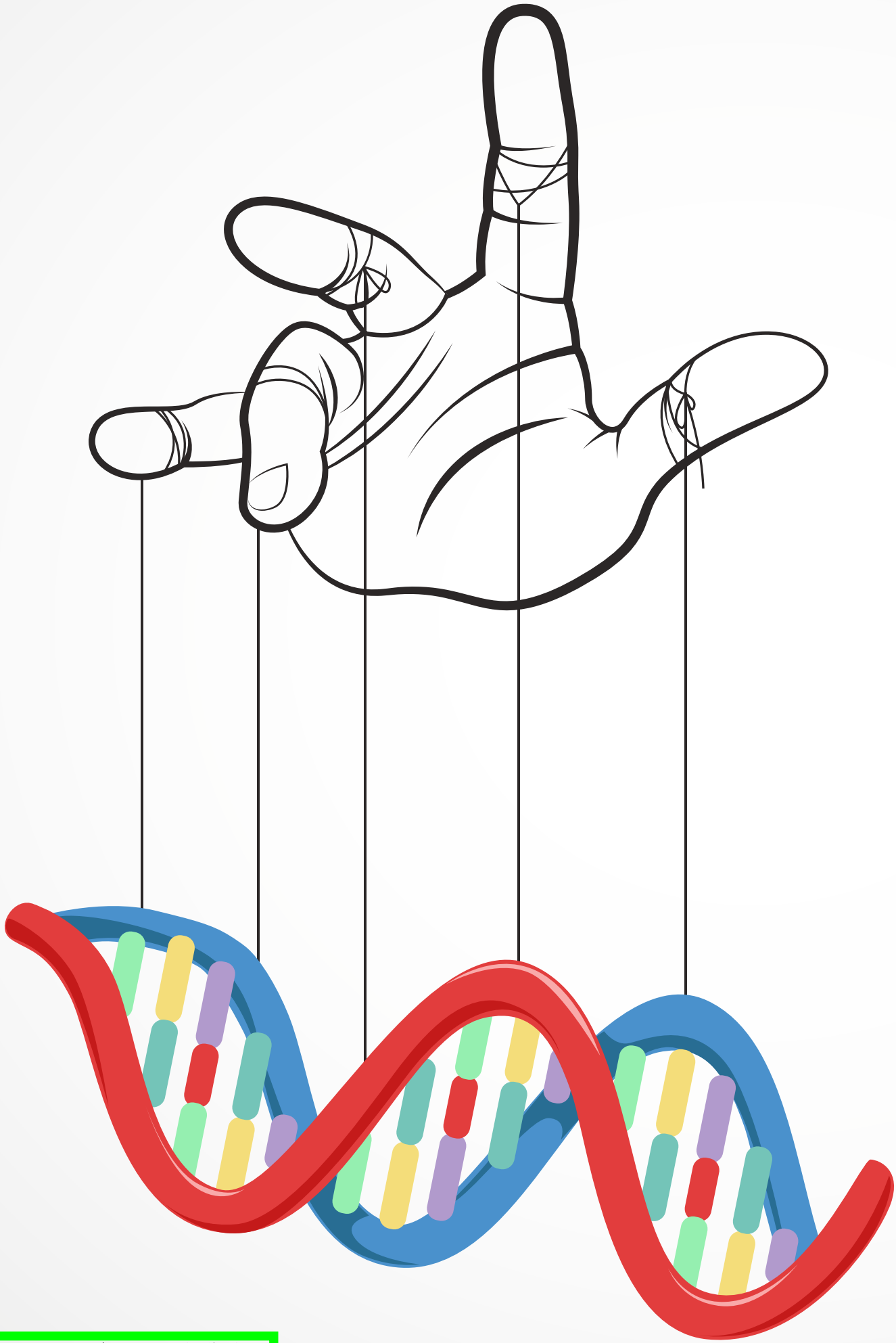
LA MÉDECINE VIT UNE RÉVOLUTION



« UN OUVRAGE DIDACTIQUE QUI ÉCLAIRE LE DÉBAT. »
MIDI LIBRE

« UN PANORAMA DES POTENTIALITÉS DE CETTE NOUVELLE MÉDECINE. »
LE MONDE

humenSciences
ait entrer la science dans votre vie
umensciences.com



UN GÉNOME SOUS INFLUENCE

Notre génome n'est pas enfermé dans une tour d'ivoire d'où il régenterait le fonctionnement de la cellule et donc de notre organisme. Bien au contraire, il est soumis à des aléas venus de l'extérieur. D'abord, ceux de l'environnement, notamment la pollution, qui imprime ses marques sur l'ADN et influe sur son fonctionnement : c'est l'épigénétique. Nous recevons aussi le renfort de nos microbiotes dont les gènes, trente fois plus nombreux que les nôtres, nous sont devenus au cours de l'évolution indispensables. Enfin, l'ADN n'a jamais été aussi vulnérable et malléable que depuis l'avènement de CRISPR-Cas9, cet outil rendant possible n'importe quelle manipulation génétique, avec une facilité déconcertante.

L'hérédité sans gène

L'expression des gènes varie au gré de modifications des chromosomes, indépendamment des séquences d'ADN. Ces marques dites épigénétiques, sensibles à l'environnement et aux polluants, se transmettent d'une génération à l'autre.

Des mutations d'ordre épigénétique, c'est-à-dire laissant inchangée la séquence d'ADN, peuvent-elles se transmettre d'une génération à l'autre, le long de l'arbre généalogique ?

SVEN SIMON/FOTOAGENTUR FFS

L'ESSENTIEL

- L'expression des gènes est régulée par des facteurs dits épigénétiques – des marques biochimiques sur les chromosomes qui laissent inchangée la séquence d'ADN.
- La plupart de ces marques sont réinitialisées peu après la fécondation.
- L'environnement (polluants, stress, alimentation…) introduit parfois des erreurs épigénétiques et modifie ainsi le comportement des cellules.
- Certaines de ces erreurs sont transmises aux descendants.

L'AUTEUR

MICHAEL SKINNER est professeur de biologie à l'université d'État de Washington, aux États-Unis.

Lorsque mes enfants sont nés, il y a un peu plus de trente ans, je savais qu'à peu près la moitié de leur ADN était un héritage du mien. À l'époque, on pensait qu'il n'existait qu'une seule voie de transmission des informations biologiques héritables des parents aux enfants, du moins chez les humains et autres mammifères : le transfert de l'ADN du spermatozoïde et de l'ovule à l'embryon.

Bien sûr, on savait que l'ADN n'est pas tout. Si de nombreux traits y sont inscrits sous la forme de gènes codants – des séquences qui déterminent la forme et la fonction des protéines –, ce que nous absorbons compte aussi. Les conditions de vie, l'alimentation, la pollution, le stress… influent sur le fonctionnement des gènes. Par exemple, on invoque souvent les facteurs sociaux et environnementaux pour expliquer pourquoi de vrais jumeaux souffrent parfois de maladies différentes, malgré un patrimoine génétique très similaire.

Ce que l'on ignorait, c'est qu'on lègue à ses descendants bien plus qu'un code d'ADN. Nos enfants, mais aussi leurs enfants et petits-enfants, pourraient hériter d'une information dite épigénétique. Comme l'information génétique portée par l'ADN, l'information épigénétique est contenue dans les chromosomes et régule le fonctionnement des cellules. Mais il ne s'agit pas de séquences d'ADN. Ses vecteurs sont divers, incluant de petites molécules biochimiques qui se fixent sur l'ADN et les protéines composant les chromosomes.

Cette information épigénétique est sensible à l'environnement. De fait, certains polluants, notamment des produits chimiques agricoles, le kérosène et même certains plastiques, sont en mesure d'entraîner des aberrations épigénétiques. Et ces anomalies peuvent se traduire en maladies et problèmes de fertilité, sans que la séquence d'ADN soit modifiée. Plus étonnant, de telles «épimutations» sont parfois transmises aux générations suivantes – avec des éventuels risques pour leur santé. Les implications en santé publique sont considérables. La forte progression de l'obésité, du diabète et d'autres maladies chez les enfants du baby-boom et les plus jeunes générations serait liée, en partie, à l'exposition de leurs parents et de leurs grands-parents à des polluants tels que la dioxine et le DDT.

LA MATIÈRE NOIRE DU GÉNOME

Les effets épigénétiques sont connus depuis quelque temps, mais l'étendue de leur rôle n'est apparue que récemment. Il y a plusieurs dizaines d'années, des biologistes ont remarqué que des groupes méthyle (CH_3) sont attachés à l'ADN en de nombreuses positions (*voir l'encadré page 48*). Chez les mammifères, dont l'homme, cette modification se rencontre souvent aux endroits où la lettre C du code génétique (la cytosine) précède la lettre G (la guanine) – une configuration que l'on retrouve environ 28 millions de fois dans l'ADN humain.

On a tout d'abord cru que la fonction principale de cette méthylation de l'ADN était de réprimer les transposons – des fragments d'ADN capables de se déplacer dans le génome, provoquant parfois des maladies. Aujourd'hui, nous savons que la méthylation contribue aussi à la régulation de l'activité des gènes et qu'elle est perturbée dans de nombreuses maladies, dont les cancers.

UN GÉNOME SOUS INFLUENCE

Dans les années 1990, des biologistes ont mis en évidence d'autres types de marques épigénétiques et leur fonctionnement. Ils ont découvert que des groupes méthyle, acétyle ($CO\text{-}CH_3$) et d'autres modifications biochimiques marquent des groupes de protéines nommées histones. Dans un chromosome, la molécule d'ADN s'enroule autour de chaque groupe d'histones, formant comme un collier de perles. Les marques épigénétiques contrôlent le degré de resserrement des boucles d'ADN autour des «perles» et l'écart entre chaque perle, ce qui active ou inhibe des ensembles entiers de gènes. Par exemple, les gènes situés dans les endroits très compacts sont réduits au silence, car inaccessibles à la machinerie qui lit les gènes.

Depuis, on a identifié d'autres acteurs épigénétiques tels que la structure tridimensionnelle changeante de l'ADN ou des ARN dits «non codants». Les ARN sont des molécules produites par la cellule lors de la lecture du code ADN. Nombre d'entre eux sont des intermédiaires dans la fabrication des protéines. Mais parmi les ARN non codants (non traduits en protéines), certains modulent les marques épigénétiques de l'ADN et des histones.

Tous ces acteurs épigénétiques régulent l'activité des gènes de façon complexe, sans changement de la séquence d'ADN. L'interaction des gènes et de l'épigénome, l'ensemble des marques épigénétiques, est dynamique et reste encore mystérieuse. On sait que chaque fois qu'une cellule se divise, les marques épigénétiques de ses chromosomes sont copiées et se retrouvent dans ceux des cellules filles. Les événements épigénétiques survenus tôt dans la vie peuvent donc altérer le comportement des cellules à long terme.

De plus, alors que les cellules sont équipées d'une machinerie qui protège la séquence d'ADN des altérations, la carte des marques épigénétiques varie au cours du développement de l'individu. Ces changements contribuent à déterminer la spécialisation des cellules, c'est-à-dire leur acquisition des caractéristiques de cellules de la peau ou de neurones, par exemple: de légères modulations de l'information épigénétique suffisent à changer la carte des gènes actifs dans tout l'organisme. De même, les substances chimiques dangereuses, les carences nutritives et autres types de stress pourraient entraîner l'apparition ou la disparition de marques épigénétiques, et modifier l'activité des gènes.

Aujourd'hui, le rôle crucial des marques épigénétiques dans le développement, le vieillissement et même le cancer ne fait aucun doute. Mais les biologistes débattent sur la portée de leurs effets: des épimutations anormales peuvent-elles se transmettre sur plusieurs générations de mammifères?

On lègue à nos enfants, petits-enfants… bien plus qu'un code génétique fait d'ADN

UN HÉRITAGE ACCIDENTEL

Mon premier contact avec cette question a été fortuit. Il y a quelques années, avec des collègues, nous étudiions les effets, sur la reproduction des rats, de deux substances chimiques employées dans l'agriculture: le méthoxychlore, un pesticide, et la vinclozoline, un fongicide. Ces molécules sont des perturbateurs endocriniens: elles interfèrent avec les signaux hormonaux qui orchestrent la formation des organes de reproduction et leur fonctionnement. Nous les avions injectées à des rates au cours de leur deuxième semaine de gestation – au moment où les gonades de l'embryon se développent. Presque tous les descendants mâles nés de ces mères ont présenté des testicules anormaux, fabriquant des spermatozoïdes médiocres en qualité et en quantité.

Nous ne pensions alors pas à un effet épigénétique, et encore moins à une transmission de ces anomalies par les mères exposées. Aussi n'avions-nous pas prévu de les élever et d'étudier leur descendance. Or un jour, par erreur, on accoupla des rats mâles et femelles issus de cette expérience (sans lien de parenté). Résultat? Plus de 90% des mâles de ces portées arboraient les mêmes anomalies des testicules que leur père, alors que leurs parents étaient des embryons de la taille d'une tête d'épingle lorsque leurs propres mères avaient été exposées aux substances chimiques.

Cela nous surprit. De nombreuses études toxicologiques avaient recherché si des substances répandues dans l'environnement, comme le méthoxychlore ou la vinclozoline, provoquaient des mutations de l'ADN. En vain. Ce que confirmait notre étude. De plus, la génétique classique ne pouvait expliquer l'apparition d'un nouveau trait chez 90% de rats issus de différentes familles.

Cependant, une autre explication était envisageable: l'exposition aux substances chimiques avait eu lieu alors que l'embryon contenait déjà les cellules germinales primordiales – des cellules qui se spécialiseront en spermatozoïdes ou en ovules. La substance chimique aurait pu influencer directement ces cellules, l'effet persister dans les spermatozoïdes ou les ovules qu'elles avaient donnés et, par conséquent, se retrouver dans les fruits de leur fécondation: les petits de la génération suivante, soit la troisième génération depuis les mères exposées. Si tel était le cas, alors la brève exposition aux substances chimiques aurait directement entraîné les anomalies des testicules des petits rats de la troisième génération, mais les générations suivantes devraient être normales.

LES RATS MAUDITS SUR PLUSIEURS GÉNÉRATIONS

Pour le vérifier, nous avons élevé une quatrième génération de rats, puis une cinquième, en accouplant à chaque fois des descendants des rats exposés à l'origine, afin d'éviter la dilution du trait étudié. À chaque fois, les rats souffraient des mêmes problèmes que leurs ascendants. Et tous ces changements résultaient d'une exposition brève (mais à des doses bien plus élevées) à des produits utilisés dans l'agriculture pendant des décennies.

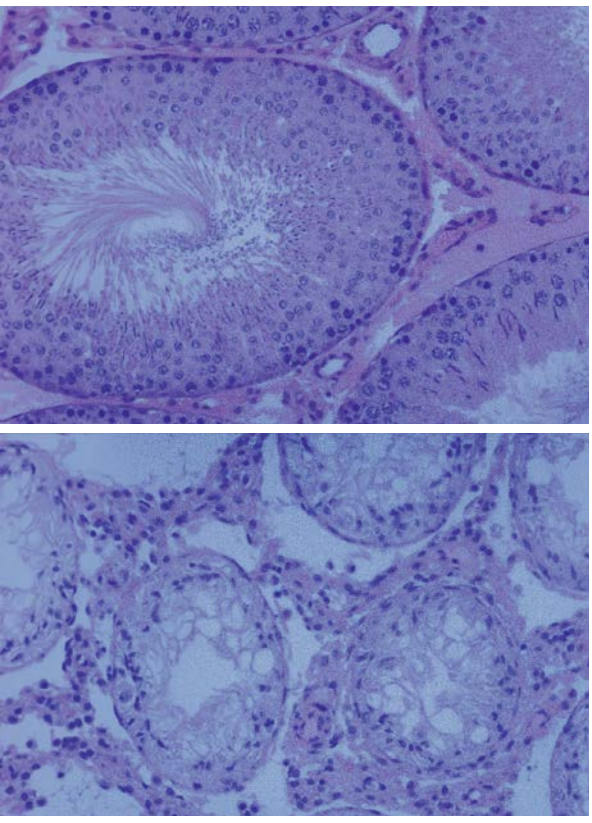
Après plusieurs années d'expériences qui ont confirmé ces résultats, nous avons formulé l'hypothèse suivante: l'exposition aux substances avait déclenché l'apparition d'épimutations pathologiques pour le développement des testicules. Au moment de la fécondation, ces épimutations passeraient du spermatozoïde à l'embryon, puis persisteraient dans ses cellules germinales primordiales, et ainsi de suite de génération en génération. En accord avec cette hypothèse, nos études préliminaires suggéraient des défauts de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes des descendants des mâles exposés au fongicide.

Nos résultats déclenchèrent une tempête de réactions. Notamment, diverses équipes, issues de sociétés commercialisant la vinclozoline ou indépendantes, ont signalé qu'elles n'arrivaient pas à reproduire certains résultats. Ces incompatibilités pourraient être liées à des protocoles expérimentaux différents: administration par ingestion ou par injection, utilisation d'autres lignées de rats, mise en accouplement des mâles anormaux avec des femelles issues d'une lignée non exposée. Néanmoins, nous avons accumulé d'autres preuves suggérant que les épimutations pourraient persister sur plusieurs générations.

Notamment, nous avons mis en évidence des anomalies de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes, les testicules et les ovaires de la quatrième génération issue des rats exposés au fongicide. L'activité des gènes dans leurs cellules germinales primordiales est aussi perturbée. Ces descendants ont également tendance à grossir et à être sujets au stress; ils sélectionnent même leurs partenaires différemment.

Dans le même temps, la liste des agents polluants et stressants produisant des effets transgénérationnels s'est allongée. En 2012, nous avons montré que l'exposition de rates gravides à des polluants comme la dioxine, le kérosène, les insecticides ou un mélange de bisphénol A et de phtalates... déclenche des troubles qui persistent chez les rats de la quatrième génération: anomalies de la puberté, obésité, maladies des ovaires, des reins et de la prostate... Dans leurs spermatozoïdes, les profils de méthylation de l'ADN comptent des centaines d'anomalies spécifiques de l'agent auquel leurs ancêtres ont été exposés. De plus, les effets observés ne suivent pas les profils classiques de transmission génétique, ce qui suggère que des épimutations, et non des mutations génétiques, sont la cause de ces troubles.

Les doses utilisées pour ces études sont bien plus importantes que celles auxquelles l'homme ou l'animal sont exposés dans un environnement même fortement contaminé. Cependant, une étude de Jennifer Wolstenholme, de l'université de Virginie, suggère que les effets transgénérationnels sont aussi possibles à des concentrations plus réalistes. Du bisphénol A a été introduit dans l'alimentation de souris à des doses reproduisant des concentrations dans le sang équivalentes à celles



Des arrière-petits bébés de rats exposés à un pesticide, la vinclozoline, se sont révélés peu fertiles, comme certains de leurs ascendants indirects. En témoigne la morphologie de leurs testicules en coupe histologique *(en bas)*, anormale par rapport à celle d'un rat sain *(en haut)*. Cette malformation serait due à un mécanisme épigénétique.

UNE HÉRÉDITÉ D'UN NOUVEAU GENRE

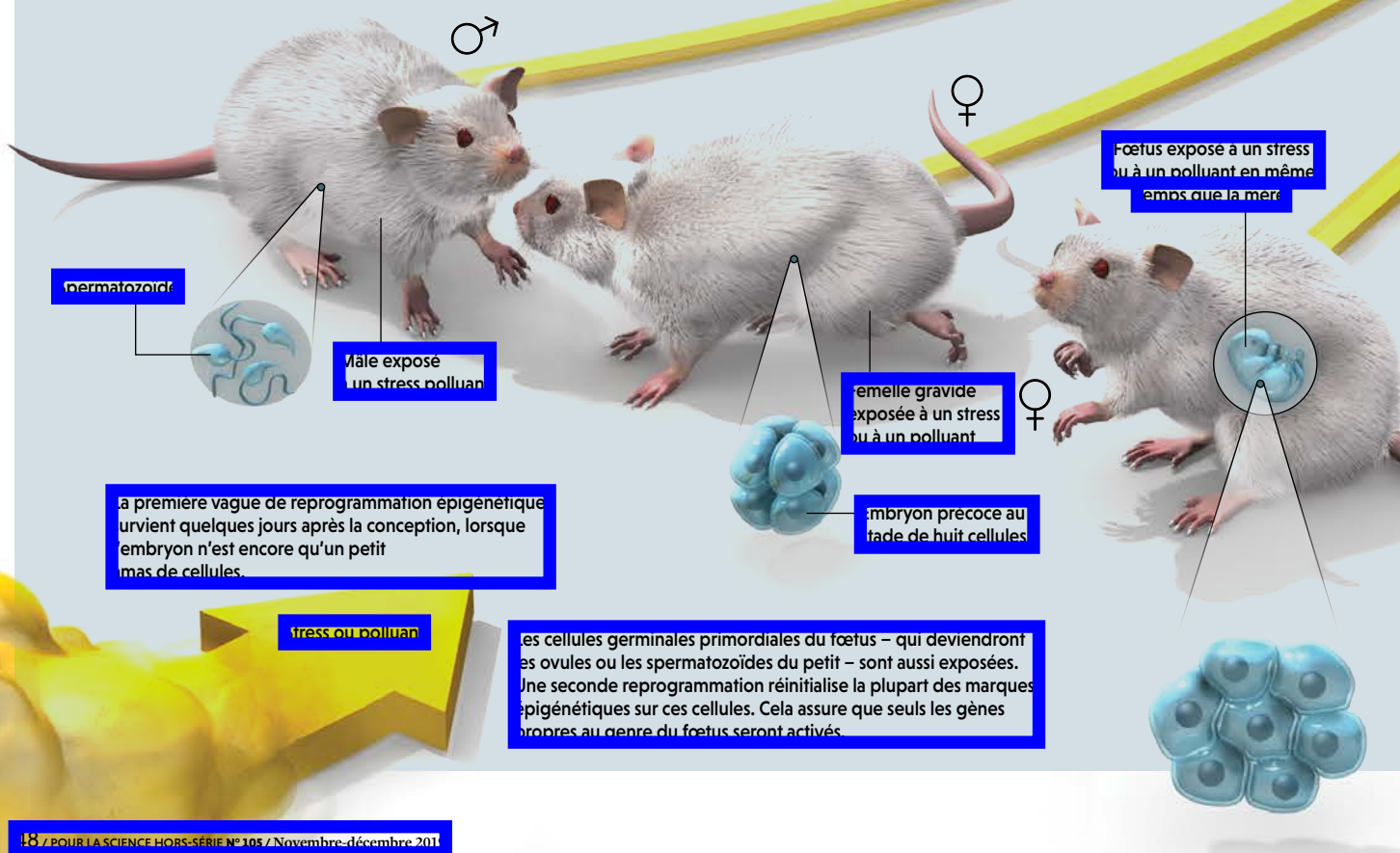
Des biologistes ont découvert que les événements auxquels sont confrontés les animaux et les plantes au cours de leur vie – une exposition à certains polluants ou au stress, par exemple – peuvent influer sur la santé de leurs descendants sans causer de mutations dans leur génome. De telles expositions peuvent avoir des conséquences sur les deux premières générations de descendants en agissant sur les spermatozoïdes, les ovules et les autres cellules de la reproduction. On parle d'effet direct intergénérationnel. Les générations suivantes seraient parfois aussi touchées par le biais d'étiquettes chimiques qui se lient à l'ADN dans les cellules. La transmission est alors dite épigénétique transgénérationnelle.

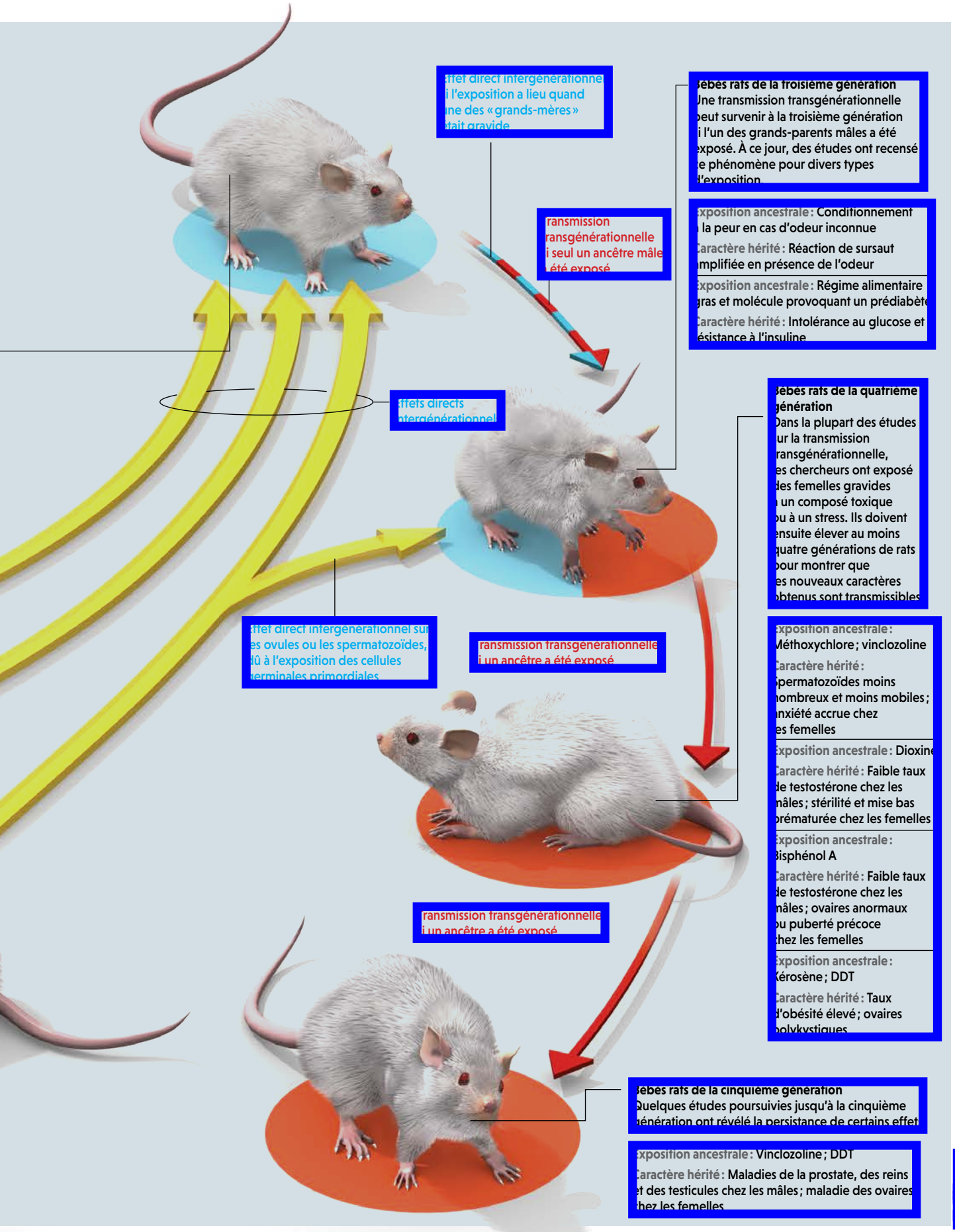
Comment des caractères épigénétiques peuvent persister sur plusieurs générations

L'exposition à un polluant ou à un stress peut faire apparaître des caractères non transmissibles sur deux générations si elle concerne un mâle et son spermatozoïde, ou sur trois générations s'il s'agit d'une femelle gravide et si l'exposition survient à un certain stade de la gestation *(en bleu page ci-contre)*. Pour que ce caractère épigénétique soit transmis aux générations suivantes *(en rouge)*, le marquage altéré doit résister aux deux vagues de reprogrammation qui, après la conception, « réinitialise » la plupart des étiquettes épigénétiques des chromosomes *(ci-dessous)*. Des études sur des rongeurs suggèrent qu'une telle transmission transgénérationnelle existe.

Bébés rats de la deuxième génération

De nouveaux caractères apparus chez les bébés rats pourraient être dus à l'exposition directe des spermatozoïdes de leur père, ou de leur propre fœtus dans le ventre de leur mère. Si les cellules germinales primordiales des bébés rats ont été exposées, alors leurs ovules ou spermatozoïdes ont aussi pu être contaminés directement. Leurs futurs petits (la troisième génération) seraient alors eux aussi contaminés. De tels effets directs, dits intergénérationnels, ne sont pas à proprement parler transmis d'une génération à l'autre.





Effet direct intergénérationnel si l'exposition a lieu quand une des « grands-mères » était gravide

Transmission transgénérationnelle si seul un ancêtre mâle a été exposé

Effets directs intergénérationnels

Effet direct intergénérationnel sur les ovules ou les spermatozoïdes, dû à l'exposition des cellules germinales primordiales

Transmission transgénérationnelle si un ancêtre a été exposé

Transmission transgénérationnelle si un ancêtre a été exposé

Bébés rats de la troisième génération
Une transmission transgénérationnelle peut survenir à la troisième génération si l'un des grands-parents mâles a été exposé. À ce jour, des études ont recensé ce phénomène pour divers types d'exposition.

Exposition ancestrale : Conditionnement à la peur en cas d'odeur inconnue
Caractère hérité : Réaction de sursaut amplifiée en présence de l'odeur

Exposition ancestrale : Régime alimentaire gras et molécule provoquant un prédiabète
Caractère hérité : Intolérance au glucose et résistance à l'insuline

Bébés rats de la quatrième génération
Dans la plupart des études sur la transmission transgénérationnelle, les chercheurs ont exposé des femelles gravides à un composé toxique ou à un stress. Ils doivent ensuite élever au moins quatre générations de rats pour montrer que les nouveaux caractères obtenus sont transmissibles.

Exposition ancestrale : Méthoxychlore ; vinclozoline
Caractère hérité : Spermatozoïdes moins nombreux et moins mobiles ; anxiété accrue chez les femelles

Exposition ancestrale : Dioxine
Caractère hérité : Faible taux de testostérone chez les mâles ; stérilité et mise bas prématurée chez les femelles

Exposition ancestrale : Bisphénol A
Caractère hérité : Faible taux de testostérone chez les mâles ; ovaires anormaux ou puberté précoce chez les femelles

Exposition ancestrale : Kérosène ; DDT
Caractère hérité : Taux d'obésité élevé ; ovaires polykystiques

Bébés rats de la cinquième génération
Quelques études poursuivies jusqu'à la cinquième génération ont révélé la persistance de certains effets.

Exposition ancestrale : Vinclozoline ; DDT
Caractère hérité : Maladies de la prostate, des reins et des testicules chez les mâles ; maladie des ovaires chez les femelles

mesurées chez des femmes enceintes américaines. Les descendants des souris exposées passaient moins de temps à explorer la cage et davantage à interagir avec leurs congénères, et ce, sur cinq générations. Ce changement de comportement serait dû à une altération de la production de deux protéines clés, l'ocytocine et la vasopressine.

Et chez les humains? Une étude s'est intéressée à la catastrophe de Seveso, en Italie: en 1976, l'explosion d'une usine chimique a exposé les habitants des environs à des taux de dioxine inédits. En suivant la concentration sanguine en dioxine de 1000 femmes exposées et leur bilan de santé, les chercheurs ont établi, en 2010, une corrélation entre le degré d'exposition à la dioxine et la capacité à avoir des enfants. À chaque multiplication par 10 du taux de dioxine, le temps moyen pour tomber enceinte augmente de 25%, et le risque de stérilité est doublé.

En 2013, la même équipe a rapporté que les jeunes filles âgées de moins de 13 ans au moment des faits avaient deux fois plus de risques de développer à l'âge adulte un syndrome métabolique prédisposant au diabète et aux maladies cardiaques. De plus, des anomalies de fonctionnement de la thyroïde ont été signalées chez nombre de petites-filles des femmes exposées.

Comme chez l'animal, les troubles recensés concernent la reproduction et le métabolisme, ce qui suggère que chez les humains aussi, la dioxine favoriserait la survenue d'épimutations.

LA DISETTE EN HERITAGE

Une autre étude a été menée en Suède, à partir de données rassemblées sur 317 personnes nées en 1890, 1905 et 1920 à Överkalix, et sur leurs parents et grands-parents. Marcus Pembrey, de l'University College de Londres, Lars Olov Bygren, de l'institut Karolinska de Stockholm, et leurs collègues ont comparé les informations sur le décès de ces personnes avec les estimations des vivres disponibles dans cette commune qui, au XIXe siècle, a traversé plusieurs périodes où disettes et bonnes récoltes se sont succédé d'une année à l'autre. Il est apparu que les femmes dont la grand-mère paternelle avait connu, enfant, une telle alternance d'abondance et de privation, présentaient un risque plus élevé de mourir d'une maladie cardiovasculaire.

Curieusement, ce risque accru n'a pas été observé chez les hommes, ni chez les femmes dont la grand-mère maternelle ou les grands-pères avaient vécu un tel changement de régime. L'étrangeté de cette transmission suggère qu'elle pourrait être épigénétique. D'autres travaux sur les descendants d'une population hollandaise victime de la famine pendant la Seconde Guerre mondiale ont livré des résultats similaires.

Si l'idée que des épimutations dues à l'environnement puissent s'inscrire dans la lignée

LE SPECTRE DE L'EPIGENETIQUE

Le fantôme de l'épigénétique hantant notre descendance sur [illegible] en conséquence de nos mauvaises habitudes est régulièrement sous les feux de l'actualité médiatique et génère de l'anxiété parmi le public. Sur quels fondements scientifiques s'appuie-t-il?

Selon un nombre croissant d'études, l'exposition d'un individu, homme ou animal, à des conditions adverses – polluants, stress… – peut influencer la survenue de maladies dans sa descendance. Il s'agit là de cas potentiels de transmission intergénérationnelle, dont certains, tels ceux des études de Michael Skinner, semblent concerner plusieurs générations. Quel en est le vecteur?

Cela revient à s'interroger sur ce que les parents transmettent à leurs enfants: un patrimoine génétique, des facteurs épigénétiques, mais aussi une éducation culturelle. La combinaison de ces héritages influence les traits morphologiques, la susceptibilité aux maladies et les comportements. Déterminer la part de chacun est un défi, quasi inextricable chez l'homme, mais plus accessible dans les modèles animaux, à condition d'appliquer des protocoles adéquats. Dans des populations naturelles, humaines ou animales, le matériel génétique est polymorphe: un gène peut exister sous plusieurs formes, ce qui joue sur son expression. L'exposition à une composante environnementale adverse est à même d'influencer la transmission de tel ou tel variant génique à la génération suivante et, ainsi, la susceptibilité aux maladies. La sélection en laboratoire de populations de souris et de rats sur plusieurs décennies a permis d'obtenir des lignées avec un fond génétique homogène: tous les individus portent les mêmes variants. Un premier niveau de bonne pratique expérimentale serait d'utiliser de telles lignées de rongeurs. Malheureusement, la plupart des études reposent sur des modèles d'animaux au fond génétique hétérogène. Ensuite, surtout aux doses élevées souvent utilisées, l'exposition à des agents chimiques pourrait produire des mutations génétiques à l'origine de la transmission des maladies observées. Seul un séquençage complet du génome exclurait cette composante génétique, ce qui n'a encore jamais été réalisé. La question de l'héritage culturel se pose dans les cas de transmission de comportements anormaux. Par exemple, l'exposition de souris à une source de stress peut se répercuter par des comportements phobiques à la génération suivante non exposée. Souvent, une composante épigénétique est mise en avant, mais une transmission «culturelle» du stress (la mère stressée néglige ses petits qui deviennent eux-mêmes stressés) est tout aussi envisageable. Elle est de plus aisément testable: le recours à des protocoles de fécondation *in vitro* et de gestation par mères porteuses permet de s'affranchir de tout contact entre la mère stressée et ses petits. Malheureusement, cette procédure expérimentale est peu appliquée dans les études. La démonstration d'une transmission épigénétique est donc possible: des efforts devront être faits pour améliorer les protocoles et s'affranchir des facteurs autres, génétiques ou culturels.

DEBORAH BOURC'HIS ET EDITH HEARD
INSTITUT CURIE-CNRS-INSERM, PARIS

germinale laisse nombre de biologistes sceptiques, c'est parce qu'elle contredit un fait bien établi : à deux reprises durant le développement, la plupart des marques épigénétiques sont effacées de l'ADN, puis réécrites. Ces deux processus gommeraient ainsi toutes les épimutations acquises et limiteraient leur transmission à la génération suivante.

Les marques épigénétiques sont certes effacées, mais jusqu'à quel point ? La première vague de réinitialisation a lieu dans les jours qui suivent la fécondation. Les groupes méthyle sont retirés des chromosomes parentaux, ce qui confère aux cellules souches embryonnaires la possibilité de former tous les types cellulaires. Les étiquettes réapparaissent juste avant que l'embryon forme ses organes. Dans chaque type de cellules, au fil de leurs divisions et spécialisations, l'ADN se dote de divers profils de méthylation, selon leurs futures fonctions.

Or quelques gènes semblent protégés de cette première vague de reprogrammation épigénétique : ces gènes sont soumis à « empreinte parentale », car les marques épigénétiques qu'ils héritent des parents sont sauvegardées, ce qui garantit que seule la copie maternelle ou paternelle du gène sera utilisée pour fabriquer une protéine.

UNE EMPREINTE ÉPIGÉNÉTIQUE ACQUISE ?

La seconde vague de reprogrammation épigénétique intervient plus tard, lorsque le fœtus d'un être humain est de la taille d'un petit pois. C'est à ce moment-là que les cellules germinales primordiales commencent à apparaître au sein des gonades nouvellement formées de l'embryon, et au moment précis où nous avons administré la vinclozoline et d'autres polluants à nos rats. Chez les humains, cette période s'étend de la 6e à la 18e semaine de gestation.

Cette seconde vague est considérée comme totale : les marques de méthylation sont retirées même des gènes soumis à empreinte parentale. Cette perte de méthylation est suivie d'une reméthylation, dont la distribution diffère selon le sexe de l'individu : chez les femelles, les chromosomes contenus dans les futurs ovules acquièrent un profil de méthylation maternel, tandis que chez les mâles, les chromosomes contenus dans les futurs spermatozoïdes obtiennent un profil paternel.

Des agressions environnementales pourraient utiliser ce même mécanisme qui établit des étiquettes sur les gènes soumis à empreinte parentale et inscrire ainsi de nouvelles épimutations dans la lignée germinale. Si l'agression a lieu juste avant la vague de perte de méthylation, elle pourrait brouiller les données épigénétiques : des étiquettes qui auraient dû être effacées à jamais ne le seront pas, et d'autres qui auraient dû être épargnées ou rétablies pourraient être perdues pour toujours.

La transmission épigénétique expliquerait pourquoi de nouvelles espèces apparaissent plus souvent qu'on ne le pensait

Si cette hypothèse se vérifiait, ses répercussions seraient considérables en médecine. Plusieurs équipes tentent de savoir si les obésogènes – des substances présentes dans l'environnement qui dérèglent le métabolisme et entraînent une prise de poids – augmentent le risque d'obésité sur plusieurs générations. En 2013, Bruce Blumberg et ses collègues, de l'université de Californie à Irvine, ont montré que des souris gravides qui buvaient de l'eau contenant du tributylétain, utilisé pour empêcher les bernacles de s'accrocher à la coque des bateaux, mettaient bas des petits enclins à développer trop de cellules adipeuses et à avoir un foie gras. Ces modifications ont persisté dans les deux générations suivantes, ce qu'une épimutation expliquerait facilement.

Ainsi, bien que l'abondance de nourriture et les rythmes de vie modernes soient en grande partie responsables de l'augmentation en Occident de l'obésité, du diabète et d'autres maladies depuis une cinquantaine d'années, il est plausible que l'exposition de nos aïeuls à certaines substances ait pu accroître notre prédisposition à ces maladies.

La vision classique de l'évolution devrait aussi être élargie. La transmission épigénétique expliquerait pourquoi de nouvelles espèces apparaissent plus souvent qu'on ne le pensait. Les variations épigénétiques sont mille fois plus fréquentes et pourraient contribuer à augmenter la diversité des individus au sein d'une population. La sélection naturelle agirait alors en ne gardant que les plus aptes – avec leur génome, leur épigénome et tout le reste. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. SKINNER *ET AL.*, Transgenerational sperm DNA methylation epimutation developmental origins following ancestral vinclozolin exposure, *Epigenetics*, vol. 14(7), pp. 721-739, 2019.

E. HEARD ET R. MARTIENSSEN, Transgenerational epigenetics inheritance: myths and mechanisms, *Cell*, vol. 157, pp. 95-109, 2014.

O. P. BARLOW ET M. S. BARTOLOMEI, Genomic imprinting in mammals, *Cold Spring Harbor Persp. Biol.*, vol. 6, a018382, 2014.

L. DAXINGER ET E. WHITELAW, Understanding transgenerational epigenetic inheritance *via* the gametes in mammals, *Nature Rev. Genetics*, vol. 13, pp. 153-162, 2012.

EDITH HEARD

VINCENT COLOT

« L'épigénétique, en influant sur l'expression des gènes, est un modulateur clé de l'évolution »

Comment définiriez-vous l'épigénétique aujourd'hui ?

Edith Heard : La définition sur laquelle repose mon travail est celle issue des travaux du Britannique Robin Holliday et de l'Américain Arthur Riggs menés dans les années 1970 : l'épigénétique est l'ensemble des changements d'expression des gènes qui sont transmissibles au cours des divisions cellulaires ou à travers les générations et qui n'impliquent pas de changement de la séquence d'ADN.

Mais la définition de Conrad Waddington revient en force depuis une vingtaine d'années. En 1942, ce biologiste britannique a voulu rapprocher deux domaines, la génétique et l'embryologie, afin d'établir un lien entre génotype (le patrimoine héréditaire d'un individu, porté par les gènes) et phénotype (les caractères observables de l'individu). À l'époque, on ne savait pas de quoi étaient faits les gènes. Waddington a proposé de nommer épigénétique l'étude des mécanismes du développement par lesquels les gènes déterminent les caractères. Cette définition a pris un sens plus général aujourd'hui, à mesure que l'on s'est intéressé aux variations plus ou moins grandes de phénotypes que peuvent engendrer pour un même génotype des environnements différents.

Vincent Colot : Oui, la définition de Waddington est prévalente de nos jours : pour faire court, elle englobe tous les processus de régulation de l'expression des gènes, soit dans un cadre développemental, soit en réponse à des signaux de l'environnement externe. On sait que chez les eucaryotes (les organismes dont les cellules ont un noyau), cette régulation fait intervenir de nombreux mécanismes agis-

BIO EXPRESS

EDITH HEARD
est directrice générale du Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), à Heidelberg, en Allemagne, et professeure au Collège de France, titulaire de la chaire Épigénétique et mémoire cellulaire.

VINCENT COLOT
est directeur de recherche au CNRS et dirige le groupe Dynamique des génomes et variation épigénétique à l'École normale supérieure, à Paris.

sant sur la chromatine – la structure compacte que forment l'ADN et les protéines (histones) autour desquelles il est enroulé dans le noyau. Pour ma part, comme Edith, ce sont les mécanismes de contrôle conduisant à une « mémoire » des états d'expression des gènes au travers des divisions cellulaires ou des générations qui m'intéressent, et leurs conséquences. C'est dans ce cadre que j'étudie plus particulièrement l'héritage au fil des générations d'une marque de la chromatine, la méthylation de l'ADN – l'ajout d'un groupement méthyle (CH_3) à certains nucléotides le long de la séquence de l'ADN.

Connaît-on beaucoup de mécanismes épigénétiques ?

Vincent Colot : Oui, ils sont très variés, surtout chez les eucaryotes où la régulation de l'expression des gènes est bien plus complexe que chez les bactéries. L'ADN n'est pas juste lu et transcrit par des protéines : il est enroulé autour d'histones qui elles-mêmes sont sujettes à de nombreuses modifications chimiques, et la chromatine interagit aussi avec des ARN (des produits de lecture de l'ADN) dits non codants, car leur fonction n'est pas d'être traduits en protéines. L'organisation tridimensionnelle de la chromatine dans le noyau joue aussi un rôle important, comme Edith l'a montré à propos du chromosome X.

Edith Heard : En plus des mécanismes liés à la chromatine, il existe de nombreuses autres stratégies que les chercheurs commencent à disséquer. Le cas des criquets pèlerins *Schistocerca gregaria* montre à quel point ces stratégies sont diverses. Un criquet seul vit tranquillement sous les arbres, en solitaire. Mais dès que l'on met plus de trois criquets solitaires à proximité, ils changent complètement de comportement en quelques heures. Ils deviennent agressifs et se rassemblent, marchent en ligne, puis se mettent à migrer et à voler. Ils changent aussi de couleur et de morphologie, et leur descendance conserve ces attributs, qui sont même renforcés au fil des générations.

Il y a quelques années, Stephen Simpson, de l'université de Sydney, et ses collègues ont essayé de voir si cette transmission était juste liée à un apprentissage comportemental : les petits auraient-ils acquis les mêmes attributs que leurs parents en apprenant à leur contact à devenir agressifs et à migrer ? En fait, pas du tout : la femelle criquet pond ses œufs fécondés sous le sable, puis ne s'en occupe plus. En revanche, elle dépose avec eux une mousse. Et si la femelle s'est transformée au préalable, la mousse sécrétée suffit à modifier le comportement, la morphologie et le métabolisme des descendants. Une seule molécule induit tous ces changements : une forme de L-dopa, un précurseur de la dopamine, un messager chimique du système nerveux. Cette molécule déclencherait toute une cascade développementale qui aurait un impact sur la physiologie. Pour moi, c'est de l'épigénétique : le comportement grégaire induit chez les individus des changements massifs d'expression des gènes (*via* la production accrue d'un autre messager neuronal, la sérotonine), et une fois que ce mécanisme est enclenché, il est transmis par la mère d'une génération à l'autre sans que cela soit codé dans les gamètes.

Les modifications épigénétiques peuvent-elles être héréditaires ?

Vincent Colot : Nos recherches et celles d'autres équipes travaillant chez les plantes ont établi sans aucun doute possible qu'il peut y avoir des variations héréditaires de caractères sans le moindre changement de la séquence de l'ADN. Chez la plante *Arabidopsis thaliana*, nous avons produit une population d'individus ayant tous un même génome, mais qui diffèrent les uns des autres par leur profil de méthylation de l'ADN. Et nous avons observé qu'une partie de ces différences sont transmises fidèlement au travers de dizaines de générations, sans que cette transmission ne repose sur un quelconque changement de la séquence d'ADN.

L'épigénétique englobe tous les processus de régulation de l'expression des gènes, lors du développement ou en réponse à des signaux de l'environnement

Et chez les animaux ?

Vincent Colot : Chez le ver *Caenorhabditis elegans*, on commence à avoir des preuves. L'équipe d'Oded Rechavi, à l'université de Tel Aviv, a notamment montré, ces dernières années, qu'en réponse à différents stress environnementaux, ce ver produit des petits ARN, et que cette production se renforce au fil des générations tant que nécessaire. Un mécanisme de rétroaction détermine par ailleurs si cette réponse épigénétique sera mémorisée ou oubliée à la génération suivante.

Edith Heard : Il y a aussi des cas chez la souris avec le gène *agouti*, qui contrôle la distribution de mélanine dans le pelage, et donc sa couleur. Emma Whitelaw de l'institut de recherche médicale du Queensland, en Australie, Robert Waterson, à l'université Duke, aux États-Unis, et leurs collègues ont par exemple montré dans les années 2000 qu'il était possible d'induire un état de méthylation au niveau de ce gène et de le conserver sur plusieurs générations. Dans ce cas, la transmission est métastable : parmi la progéniture, certaines souris ont le gène méthylé, d'autres non. Mais en sélectionnant les souris qui portent l'état recherché, on maintient la lignée. Et en jouant sur le régime alimentaire, on peut aussi favoriser la transmission de cet état.

Vincent Colot : En fait, la transmission stable telle qu'on l'a obtenue avec *Arabidopsis* est un cas extrême. Nos travaux montrent qu'il existe un champ continu des possibles entre une transmission très stable, mendélienne, et des transmissions quasi évanescentes.

Justement, dans la nature, où l'on a plutôt de tout, les états épigénétiques sont-ils transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle ?

Vincent Colot : Dans notre expérience, nous avons observé que deux états épigénétiques alternatifs se transmettent sur au moins une vingtaine de générations et peuvent donc donner prise à la sélection. Nous l'avons d'ailleurs testé : parmi les plants de notre système expérimental, qui ont donc tous quasiment le même génome, mais des profils distincts de méthylation de l'ADN, nous avons sélectionné des phénotypes extrêmes – des racines très longues ou très courtes, par exemple. Nous avons vu que cette sélection était fortement corrélée à la présence d'une signature épigénétique particulière (ADN méthylé *versus* ADN non méthylé) à quelques endroits précis du génome, en accord avec un lien causal.

Edith Heard : Mais on ne sait pas si ça marche comme ça dans la nature.

Vincent Colot : Oui, mais le variant que nous avons établi au laboratoire existe aussi dans la nature. La grande question est donc maintenant de comprendre comment il y est apparu, avant même de se demander s'il a été sélectionné.

L'épigénétique joue-t-elle un rôle dans les vagues de mutations observées dans la nature ?

Vincent Colot : Cela se pourrait. On vient en effet de trouver une telle situation au laboratoire en libérant un transposon chez *Arabidopsis*. Les transposons sont des séquences d'ADN capables de se déplacer de façon autonome dans le génome : ils comportent des gènes codant des enzymes dont le rôle est de les dupliquer ou de les couper et de les insérer ailleurs (*voir Des architectes du génome venus du passé, par G. Cristofari, page 80*). Ces éléments mobiles et leurs vestiges – des transposons qui ont perdu leur mobilité au fil des mutations –, sont très nombreux et répartis dans tout le génome : chez l'humain, ceux identifiés constituent environ 50 % de la séquence d'ADN, mais ils occupent en réalité sans doute plus de 80 % de notre ADN, même si seul un petit nombre de transposons (les plus récents) sont encore mobiles.

Or on s'est aperçu ces dernières années que les transposons et leurs dérivés sont des porteurs privilégiés de marques épigénétiques. Dans nos expériences, notamment, l'épigénétique transmissible à travers les générations est sous-tendue par la présence de transposons ou de leurs vestiges à proximité des gènes.

De fait, tout le monde s'accorde à dire qu'au moins chez les mammifères et les plantes, les phénomènes épigénétiques expérimentaux qui semblent traverser les générations sont très souvent liés à la présence, à proximité d'un gène donné, d'un transposon intact ou fossile. Il est le plus souvent méthylé – c'est l'état de répression classique –, mais il arrive que la méthylation soit perdue. Peut-être que la fonction première de l'épigénétique en lien avec l'évolution est de contrôler l'activité de ces séquences mobiles et de limiter leur dissémination dans le génome.

A-t-on observé un tel contrôle dans la nature ?

Edith Heard : Il est clair que les transposons attirent la machinerie épigénétique, telles les enzymes qui méthylent l'ADN ou modifient les histones, souvent en lien avec le mécanisme d'interférence à ARN, par lequel les ARN non codants modifient l'expression de gènes. En général, cette machinerie inactive les transposons et, avec le temps, ceux qui n'ont pas été éliminés par la sélection naturelle dégénèrent : ils dérivent de façon neutre et accumulent des mutations. Toutefois, certains gardent leur capacité d'attirer la machinerie épigénétique et peuvent contribuer à l'évolution des réseaux de régulation des gènes.

Vincent Colot : Ces vestiges ou fossiles constituent alors des sortes de modules épigénétiques à la disposition des gènes à proximité. De très beaux travaux de Didier Trono, à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, et de Cédric Feschotte, de l'université Cornell, aux États-Unis, ont montré que des réseaux de régulation de l'expression des gènes chez les mammifères, dont l'homme, sont en grande partie constitués de tels vestiges, qui mettent tout un ensemble de gènes sous le même type de contrôle épigénétique.

Edith Heard : On rejoint l'hypothèse qu'avait formulée Barbara McClintock lorsqu'elle a découvert les transposons vers 1950 : c'étaient pour elle des éléments de contrôle de l'expression des gènes, même si elle ne parlait pas d'épigénétique.

Comment ces éléments interviendraient-ils dans les vagues de mutations ?

Edith Heard : Les transposons pourraient jouer un rôle dans l'évolution accélérée. On sait que quand le contrôle épigénétique est altéré, comme lors de stress environnementaux, certains transposons sont remobilisés, ce qui conduit à une

L'épigénétique transmissible à travers les générations est sous-tendue par la présence de transposons ou de leurs vestiges à proximité des gènes

période transitoire d'instabilité génomique. Par exemple, un choc thermique rend la chromatine moins compacte, ce qui pourrait déclencher la mobilisation de transposons. À Hawaii, où le volcanisme crée des conditions environnementales plutôt hostiles, les espèces de drosophiles sont extraordinairement nombreuses. Des chercheurs ont émis l'hypothèse que cette diversification extrême serait la conséquence directe de cet environnement, qui aurait conduit à des « explosions » répétées d'activité des transposons. En retour, ces explosions auraient produit la variation génétique nécessaire à l'adaptation aux conditions du milieu et à la spéciation.

A-t-on des preuves d'un tel scénario où un stress environnemental remobiliserait un transposon en dérégulant son contrôle épigénétique ?

Vincent Colot : Il n'existe pas de preuve directe que cela se produit dans la nature. Il faut savoir que la mobilisation des transposons y est extrêmement rare, sauf situations très particulières. En revanche, il est possible de faire bouger au moins certains d'entre eux en laboratoire en modifiant leur contrôle épigénétique. En effet, si on ne sait pas encore vraiment ce qui déclenche la perte de méthylation en conditions naturelles, on peut l'induire en perturbant le fonctionnement des enzymes qui méthylent l'ADN. C'est ce que nous avons fait dans nos souches d'*Arabidopsis thaliana*, et certains transposons se sont mis à bouger ! Nous avons pu observer qu'une réaction en cascade se produit à partir d'un seul transposon remobilisé. Très vite, en trois ou quatre générations seulement, on arrive à des taux de mutations infernaux : on crée bien plus de mutations par cette mobilisation que de mutations spontanées dues aux erreurs de réplication de l'ADN. En somme, dans notre expérience, la dérégulation épigénétique agit comme un accélérateur de l'évolution.

Que se passe-t-il ensuite ?

Vincent Colot : Le contrôle épigénétique par la méthylation de l'ADN finit par se mettre en marche et inactive d'un coup toutes les nouvelles copies du transposon générées lors de la réaction en cascade. Dès lors, on a pu s'intéresser à l'impact de chacune de ces copies et de leur état épigénétique sur les gènes voisins. Si certaines copies n'avaient aucun effet, d'autres modifiaient l'expression d'un

Les transposons créent un réservoir d'individus différents qui vont réagir différemment à une vague de chaleur ou de froid

gène à proximité. Or, parmi ces dernières, plusieurs ne le faisaient que lorsqu'elles n'étaient pas méthylées. Dès que la méthylation revenait, elles devenaient inactives et n'avaient plus du tout d'effet.

Sans que la séquence d'ADN n'ait changé…

Vincent Colot : En effet, il s'agit bien d'épigénétique ! On s'est aussi aperçu que le transposon ciblait préférentiellement certains locus particuliers, où des gènes sont impliqués dans la réponse aux changements environnementaux comme des attaques d'agents pathogènes ou des chocs thermiques. La mutagenèse induite par ce transposon n'est donc pas du tout aléatoire. Il y a peut-être eu une coévolution de plusieurs mécanismes : des transposons qui ne sont activés qu'en condition de stress – même si on ne sait pas déclencher leur mobilité de cette façon en laboratoire – et qui ciblent des gènes dont l'expression a besoin d'être régulièrement ajustée pour mieux répondre au stress.

Et dans la nature ?

Vincent Colot : On a trouvé une situation similaire en recherchant, dans la base de données du projet de séquençage *1001 Genomes* d'*Arabidopsis thaliana*, une insertion toute récente dans le gène *FLC*, qui est un répresseur clé de la floraison. La souche possédant cette insertion provient de Brive alors que les autres souches contenant un gène *FLC* très semblable, mais sans insertion, sont trouvées pour la plupart en Amérique du Nord, dans des régions aux hivers rigoureux. Or nous nous sommes aperçus que si toutes ces souches déclenchent la floraison après un épisode hivernal, qui induit la répression stable du gène *FLC*, seule la souche de Brive, aux hivers bien plus cléments, peut également fleurir sans froid préalable dès lors qu'elle est soumise à un choc thermique. Des travaux encore préliminaires suggèrent que c'est bien le transposon inséré dans le gène *FLC* qui confère à cette souche la propriété de fleurir ainsi. De fait, ce transposon perd sa méthylation après un choc thermique, ce qui suffit, comme le froid hivernal, à inhiber de manière stable l'activité du gène *FLC*.

Edith Heard : C'est intéressant par rapport au changement climatique ou d'autres stress environnementaux : les transposons créent un réservoir d'individus différents qui vont réagir différemment à une vague de chaleur ou de froid, et ne mourront peut-être pas tous.

Vincent Colot : Et peut-être le choc thermique induit-il aussi des transpositions, même si on ne sait pas les voir, et génère-t-il de cette façon de la diversité génétique, comme évoqué par Edith pour les mouches hawaiiennes. Dans ce contexte, l'évolution implique bien des changements de la séquence de l'ADN.

L'épigénétique n'est-elle pas quand même un puissant moteur de l'évolution ?

Vincent Colot : Si, mais plutôt de manière indirecte, en modulant la capacité des transposons à être mobilisés, notamment en réponse aux changements brusques de l'environnement, et en permettant ainsi la création rapide de mutations potentiellement adaptatives, pour certaines parce qu'elles-mêmes épigénétiquement sensibles. C'est en tout cas ce que l'exemple de l'insertion du transposon dans le gène *FLC* de la souche de Brive suggère.

Quels aspects vous paraissent particulièrement intéressants dans les recherches actuelles sur l'épigénétique au regard de l'évolution ?

Edith Heard : Une voie intéressante concerne ce qu'on appelle la plasticité phénotypique, qui permet une adaptation rapide, programmée, à un changement environnemental, comme celle des criquets pèlerins en fonction du nombre de congénères à proximité. Comment des individus >

ayant le même génome peuvent-ils avoir des phénotypes si différents selon l'environnement dans lequel ils se trouvent? Les stratégies et mécanismes utilisés sont peu connus encore.

Qu'il s'agisse de comprendre comment un poisson change de mâchoire en fonction de la nourriture disponible, ou comment un lézard des sables devient noir sur de la lave, on est encore loin d'avoir une réponse. On n'a pas simplement affaire à un gène qui serait méthylé ou non. En fait, on pense qu'à la base de la plasticité phénotypique, il y a une fluctuation d'expression des gènes. Dans une cellule, un gène est exprimé à un certain niveau qui diffère de celui de la cellule voisine. Puis de l'épigénétique pourrait contribuer à fixer tout cela.

Par exemple, selon la richesse du milieu de culture de levures de boulanger, leur capacité de produire des spores varie. Plus le milieu est pauvre et plus la levure a de chances de sporuler. Des biologistes ont montré que la capacité de changer d'état est préexistante dans la population, et ils ont identifié le gène responsable de cette capacité. D'une cellule à l'autre, son expression fluctue beaucoup et, en conséquence, les cellules ne sporulent pas en même temps.

Ils ont aussi montré que c'est l'état de la chromatine autour de la région où commence la lecture du gène qui fluctue d'une cellule à l'autre, produisant cette variabilité d'expression du gène. L'avantage se situe ici à l'échelle de la population: les cellules pas encore entrées en sporulation peuvent prendre le relais en cas de retour d'un milieu riche en nutriments. À ma connaissance, c'est un des rares cas de plasticité phénotypique où l'on connaît le gène et le mécanisme.

Quel autre aspect vous semble particulièrement important en ce moment?

Edith Heard: Le rôle éventuel des transposons et de leurs reliquats dans l'adaptabilité; à quel point ces insertions servent de modulateurs de l'expression des gènes absolument critiques pour l'adaptation à des environnements différents. Et les plantes sont peut-être des exemples plus frappants que les animaux, car elles sont obligées d'exploiter ce qu'elles ont, alors que les animaux peuvent se déplacer.

Vincent Colot: Oui, et en particulier, il est important de comprendre quelles sont les modalités qui président au relâchement du contrôle épigénétique et à la mobilisation des transposons, et comment tout cela s'inscrit dans un processus qui favoriserait la création de mutations adaptatives en réponse à des changements brutaux de l'environnement.

L'environnement peut agir non seulement comme un filtre mais également comme un moteur dans la génération de la variation génétique

Donc par rapport aux visions de Lamarck et Darwin, on est finalement un peu entre les deux?

Vincent Colot: On fait dire tout et n'importe quoi à Lamarck. Mais si l'on veut bien accepter que l'environnement puisse agir non seulement comme un filtre mais également comme un moteur dans la génération de la variation génétique, qui plus est comme un orienteur – imparfait – de celle-ci, le rapprochement devient intéressant.

Edith Heard: Une question que l'on se pose souvent est la suivante: un organisme peut-il hériter des traits acquis, comme l'a proposé Lamarck? La réponse est non. En revanche, comme l'a suggéré la biologiste américaine de l'évolution Mary Jane West-Eberhard en 2003 en s'appuyant sur des travaux sur des guêpes et des papillons, la plasticité phénotypique pourrait ouvrir la voie à des ajustements permanents, sous la forme de changements génétiques. Lamarck avait raison de dire qu'il fallait des réponses flexibles et rapides à l'environnement – comme cette plasticité phénotypique qui pourrait être le moteur de changements plus lointains –, mais si certains traits adaptatifs deviennent permanents, comme dans le cas de la couleur noire des lézards des sables, c'est parce que des mutations (peut-être liées à l'activité des transposons?) ont fixé ces traits qui étaient plastiques auparavant. On parle d'assimilation génétique. Les mutations sont donc les moteurs ultimes de l'évolution. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR MARIE-NEIGE CORDONNIER

BIBLIOGRAPHIE

«Epigénétique, environnement, biodiversité», cours 2018-2019 d'Edith Heard au Collège de France: bit.ly/2IYZC37

L. QUADRANA *ET AL.*, Transposon accumulation lines uncover histone H2A.Z-driven integration bias towards environmentally responsive genes. *Biorxiv*, 2018.

Cerveau & Psycho
THEMA

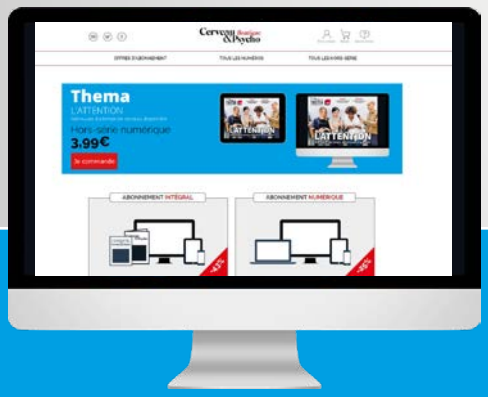
Découvrez notre hors-série numérique

L'ATTENTION

RETROUVEZ DU TEMPS DE CERVEAU DISPONIBLE

3,99 €

80 pages de lecture pour tout savoir sur le sujet



Les *Thema* sont une nouvelle collection de hors-séries numériques. Chaque *Thema* contient une sélection des meilleurs articles publiés dans *Cerveau & Psycho* sur une thématique.

1. Commandez le *Thema* sur **boutique.cerveauetpsycho.fr**
2. Rendez-vous sur votre compte client, dans la rubrique **Ma bibliothèque numérique**
3. **Téléchargez le PDF** directement depuis votre tablette, téléphone ou ordinateur
4. Bonne lecture !

Rendez-vous sur

boutique.cerveauetpsycho.fr

L'ESSENTIEL

- Notre corps abrite plusieurs microbiotes (intestin, peau…) qui recèlent 30 fois plus de gènes que nos propres cellules.
- Ce sont autant de fonctions supplémentaires qui nous sont désormais indispensables.
- Le bon fonctionnement de notre digestion, de notre immunité et même de notre cerveau dépend de l'activité de ces microbes.
- Par notre hygiène poussée à l'extrême et nos modes de vie modernes, nous avons tendance à oublier ces alliés et par là même, à nuire à notre santé.

L'AUTEUR

MARC-ANDRE SELOSSE
est professeur du Muséum national d'histoire naturelle, professeur aux universités de Gdansk (Pologne) et Kunming (Chine), membre de l'Académie d'agriculture de France.

L'homme augmenté… grâce aux microbiotes

Nous ne sommes jamais seuls avec les nombreux microbes que nous hébergeons. Une promiscuité vitale : leurs gènes prolongent et complètent les nôtres, assurant notre bonne santé.

Les marathoniens impressionnent par leurs exploits: courir 42,195 kilomètres en environ, pour les meilleurs, deux heures. Mais ils bénéficient peut-être d'un dopage d'un genre particulier. En effet, une équipe de l'École de médecine de l'université Harvard a récemment montré que des bactéries du genre *Veillonella* se multiplient dans l'intestin des marathoniens durant l'effort. Inoculées à des souris, ces bactéries isolées des selles de marathoniens améliorent l'endurance des rongeurs dans des tests de courses. Quels mécanismes sont en jeu? Les *Veillonella* utilisent l'acide lactique produit pendant l'effort et libéré dans l'intestin, puis le transforment en propionate, un composé qui repasse dans le sang et aide à l'effort! Cette anecdote cache un océan de fonctions humaines dépendantes des microbiotes, c'est-à-dire les communautés de bactéries et de levures qui habitent notre organisme.

Il faut se représenter quelle formidable «boîte à outils» ils nous offrent. Nous comptons autant de cellules microbiennes que de cellules humaines (100 000 milliards)! De 5 à 100 fois moins volumineux que nos cellules, les microorganismes représentent moins de un kilogramme… Ils sont pour l'essentiel intestinaux, mais, on l'oublie souvent, aussi sur la peau et dans diverses cavités de notre organisme. Nous hébergeons de 500 à 1 000 espèces

Les marathoniens sont dopés par... leur microbiote dont les gènes améliorent leurs performances.

de bactéries et une cinquantaine de levures qui apportent autant de génomes variés! À côté de ses 23 000 gènes humains, chacun de nous «porte» plus de 600 000 gènes microbiens! Au total, on connaît plus de 10 millions de gènes dans le microbiote humain, parmi lesquels chacun fait son «marché biologique».

L'ensemble des génomes des microbiotes, le microbiome, permet diverses fonctions et produit de nombreux composés qui représenteraient 30% de la diversité des molécules de notre organisme! Elles sont en quantités très inférieures à celles que nous produisons, mais elles contribuent toutefois à réguler notre physiologie dans de nombreux domaines: nutrition, immunité, développement, comportement... Nos microbiotes sont partout les alliés de nos cellules, de nos gènes et donc de notre santé.

À TABLE, AVEC NOS BACTÉRIES

Le plus connu de nos microbiotes est celui de l'intestin, qui nous aide d'abord à nous nourrir. Avec leurs enzymes, les bactéries intestinales aident à digérer les aliments (et se nourrissent elles-mêmes au passage). Par exemple, les enfants du Burkina Faso, à l'alimentation très végétale, ont des bactéries attaquant la cellulose et les xylanes des végétaux, que les Occidentaux digèrent mal. Les Japonais, qui consomment souvent des algues rouges (comme le nori des makis), hébergent souvent des *Bacteroides plebeius* qui digèrent les sucres complexes de ces algues, indigestes pour les Occidentaux.

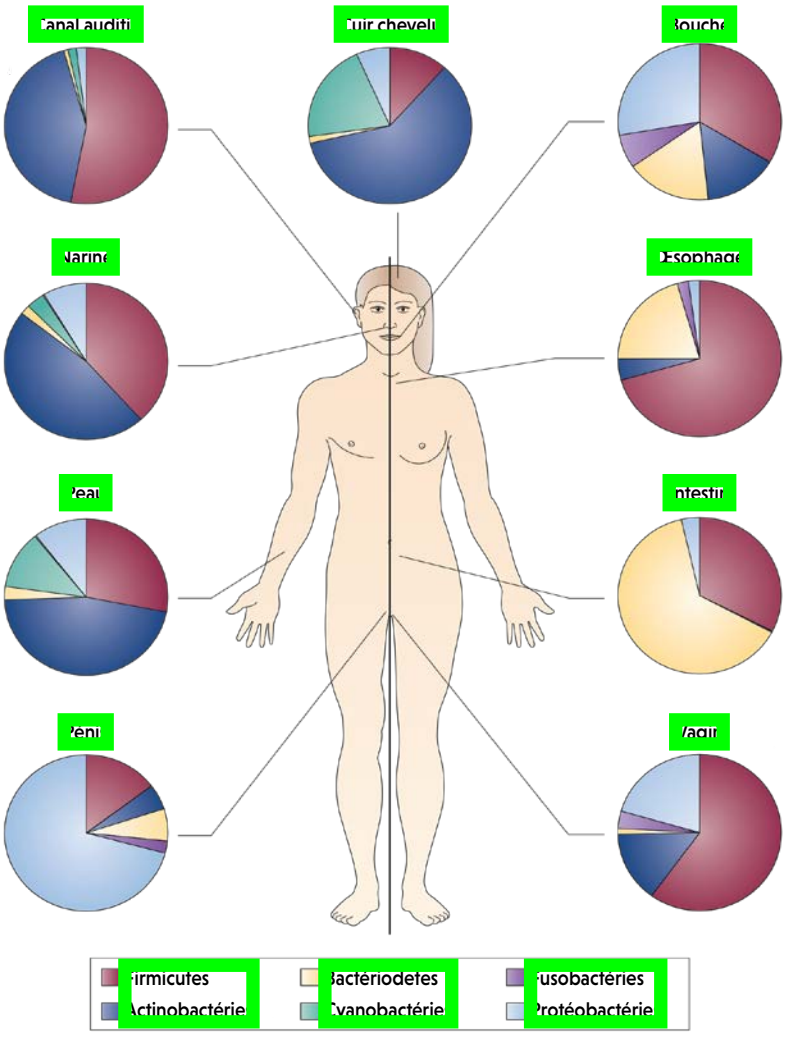
Le microbiote intestinal fabrique aussi des vitamines: des souris axéniques, c'est-à-dire artificiellement privées de microbiote, ont besoin de compléments vitaminiques malgré une alimentation équilibrée. Parmi les produits du microbiote figurent des déchets de bactéries, les acides gras volatils produits lors de la fermentation comme l'acétate, le butyrate, le propionate... Ces gaz, responsables de l'odeur de nos flatulences, passent aussi dans notre organisme où certains organes les utilisent. Ainsi, l'intestin récupère le butyrate comme source d'énergie, le foie fabrique des sucres avec l'acétate... et 5 à 10% de nos besoins énergétiques sont ainsi couverts!

Le microbiote intestinal intervient également en amont et en aval de la digestion. En amont, il contribue à réguler l'appétit: l'émission d'acides gras volatils après un repas induit la satiété. En aval, il contrôle le devenir des aliments. Cette intrusion dans notre métabolisme a été révélée par l'étude de l'obésité et des diabètes de types 1 et 2, des maladies en forte progression en Occident. Les malades présentent souvent un microbiote intestinal différent des individus sains, beaucoup moins diversifié, qui produit moins de butyrate, mais plus de précurseurs de l'inflammation et de stress oxydatifs.

Cause ou conséquence de la maladie? Ici encore, des souris axéniques ont aidé à trancher. Le transfert de microbiote intestinal d'individus sains à ces souris augmente un peu leur poids, car elles digèrent mieux et profitent donc mieux de leur alimentation. Le transfert d'un microbiote d'individus obèses, quant à lui, provoque une prise anormale de poids!

Certaines bactéries auraient un effet anti-obésité. *Akkermansia muciniphila* est par exemple moins abondante chez les individus obèses et ceux qui en sont dotés réagissent mieux aux régimes. En sa présence, les cellules adipeuses répondent mieux à l'insuline, sont plus actives, et donc brûlent les graisses. À l'inverse, sans *Akkermansia*, ces cellules emmagasinent plus de réserves et le tissu adipeux présente des signes inflammatoires. On le voit, le microbiote intervient, mais nos propres particularités génétiques et notre façon de nous nourrir jouent aussi.

À l'instar de l'obésité, des transferts de microbiote ont été réalisés pour étudier le diabète: Anne Vrieze et son équipe, au Centre médical académique d'Amsterdam, ont traité des



Nous n'avons pas un, mais plusieurs microbiotes, dont la composition et les rôles varient d'un endroit à l'autre de notre corps.

diabétiques dont l'organisme répond mal à l'insuline. Après transfert du microbiote d'individus sans diabète, un regain de sensibilité à l'insuline a été observé, corrélé à l'installation temporaire du microbiote des individus sains. Satiété, obésité, diabète... notre santé nutritionnelle dépend bien du microbiote intestinal.

DES MICROBIOTES PROTECTEURS

Premiers remparts de notre organisme, sur la peau ou dans les cavités (intestin, nez, vagin...), nos microbiotes se nourrissent et se protègent. Ce faisant, certaines de leurs fonctions défendent notre organisme qui leur apporte gîte et couvert. Ils modifient diverses molécules exogènes et les rendent inoffensives. Ainsi, les Asiatiques échappent à une toxine du soja, la daidzéine, un perturbateur endocrinien potentiellement cancérigène, par des bactéries intestinales qui la transforment en S-équol, neutre voire profitable pour la santé. Ces transformations influent sur l'efficacité des médicaments. Prenons l'exemple du microbiote du vagin. La prescription d'un gel protecteur antisidéen à des femmes d'Afrique du Sud (le ténofovir) s'est révélée inefficace chez certaines d'entre elles: Nichole Klatt, de l'université de Washington, a montré que cela dépendait... des microbiotes vaginaux! Ceux dominés par des lactobacilles laissent le ténofovir agir, tandis que ceux dominés par *Gardnerella vaginalis* dégradent l'antiviral.

À côté de ses 23 000 gènes humains, chacun de nous « porte » plus de 600 000 gènes microbiens !

Les microbiotes protègent surtout des microbes pathogènes, qui sont leurs compétiteurs. La première protection est l'effet antibactérien des produits acides des fermentations microbiennes. L'acide propionique, sur la peau, ou l'acide lactique, dans le vagin, sont des protections locales. Une guerre antibiotique plus sophistiquée existe aussi, par exemple contre le staphylocoque doré. Plus de 20% d'entre nous en sont porteurs, mais très peu développent des maladies, car ce staphylocoque est prisonnier d'interactions complexes au sein des microbiotes. Dans le nez, un autre staphylocoque, *Staphylococcus lugdunensis*, produit un antibiotique qui détruit les staphylocoques dorés. Sur la peau, des levures, les malassezias, détruisent les protéines qui permettent aux staphylocoques dorés de former des communautés denses (les biofilms) qui les arriment à la peau et augmentent leur résistance aux molécules toxiques. Obligées de survivre séparément, les cellules sont plus vulnérables.

La santé ne résulte pas ici de l'absence du pathogène, mais de l'effet écran du microbiote. La maladie provient souvent de l'absence d'interactions régulatrices entre microbes. Selon l'Inserm, en Europe, un enfant sur dix souffre de dermatite atopique, une irritation handicapante de la peau. Cette maladie émergente semble résulter d'un microbiote cutané peu diversifié, lié à un excès d'hygiène, où prolifèrent les staphylocoques dorés.

La protection par les microbiotes est aussi indirecte, car les molécules qu'ils émettent régulent le fonctionnement de notre système immunitaire. Les souris axéniques ont un système immunitaire sous-développé et expriment moins les gènes normalement actifs dans le système immunitaire. L'apport d'un microbiote intestinal, voire de bactéries mortes, par l'alimentation entraîne un retour à la normale. Développer un système immunitaire adulte requiert donc la présence d'un microbiote, comme un signal – il ne s'agit pas d'une réponse immunitaire au sens strict, puisque ce microbiote reste confiné hors des tissus de l'organisme. François Legoux et Olivier Lantz, de l'institut Curie, ont par exemple montré qu'un composé bactérien (le 5-OP-RU) aide les lymphocytes T à se développer dans le thymus. En retour, ces globules blancs s'installent dans la muqueuse intestinale où ils renforcent la barrière épithéliale, et favorisent la cohabitation avec le microbiote.

L'équipe de Yasmine Belkaid, à l'institut américain des allergies et des maladies infectieuses, dans le Maryland, a montré que le microbiote cutané stimule aussi les défenses contre les pathogènes. L'infection de souris avec un parasite cutané, *Leishmania major*, conduit habituellement à une expulsion du parasite liée à une prolifération de lymphocytes. Les souris axéniques repoussent moins bien le parasite, car les lymphocytes prolifèrent moins; mais, si quelques jours avant l'inoculation de la maladie, on dépose sur leur peau une bactérie du microbiote cutané (*Staphylococcus epidermidis*), la réaction des lymphocytes recouvre son efficacité normale.

Les maladies du système immunitaire sont en expansion en Occident. Dans les allergies,

comme l'asthme (dont la prévalence a augmenté de 40% en vingt ans en France), le système immunitaire répond trop fortement à des stimulations bénignes. Dans les maladies auto-immunes, il attaque les cellules de l'organisme lui-même. Or ces maladies sont souvent liées à des différences de composition des microbiotes, souvent de l'intestin, voire des poumons pour l'asthme : ces microbiotes appauvris, sans doute par une hygiène excessive, contribuent aux maladies. L'allergologue allemande Erika von Mutius l'a montré en Allemagne. Elle avait observé, à la réunification allemande, que des enfants de Munich (en Allemagne de l'Ouest, élevés dans une forte hygiène) avaient 3 à 4 fois plus d'allergies que ceux de Leipzig (à l'est, avec plus de contacts avec la vie rurale et une hygiène moindre). Aujourd'hui, les conditions de vie sont partout occidentales et les allergies infantiles abondent autant à Leipzig qu'à Munich.

Parmi les maladies auto-immunes, la maladie de Crohn illustre le rôle du microbiote intestinal. Cette douloureuse attaque de l'intestin par le système immunitaire nécessite des opérations pour éliminer les parties endommagées. Des transferts de microbiotes d'individus sains conduisent à des rémissions temporaires chez 25% les malades ! Mais avec le temps, le microbiote associé à la maladie et les symptômes reviennent. Le microbiote a donc un rôle modulateur, mais il compose avec d'autres facteurs, génétiques et environnementaux.

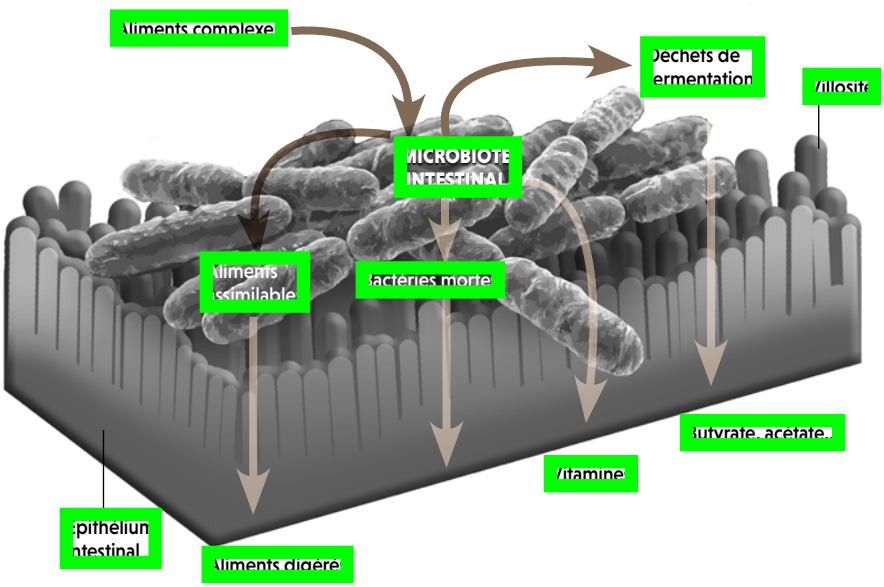
DES HUMEURS SOUS INFLUENCE ?

L'influence des microbiotes et de l'activité de leurs gènes se fait aussi sentir, au-delà de la physiologie, sur les comportements. En 2000, une inondation à Walkerton, au Canada, obligea les habitants à boire de l'eau souillée. Il s'en suivit des indispositions intestinales, puis, dans les années suivantes, des accès de dépression et d'anxiété, sans rapport avec les commotions éprouvées… On pense que des contaminations bactériennes, en particulier à *Campylobacter jejuni*, ont pu provoquer ces dépressions. Si *Campylobacter jejuni* a bien un effet dépressif, d'autres bactéries intestinales, dont des lactobacilles, ont au contraire des effets euphorisants, comme l'ont montré des études comparant des humains ayant reçu un placébo à d'autres inoculés par voie orale avec des bactéries. Par exemple, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum* ont une activité anxiolytique. L'administration de *Bifidobacterium longum* avant des tests de stress réduit la sécrétion de cortisol. Certains antidépresseurs agiraient même en partie *via* le microbiote. Ainsi la duloxetine diminue l'abondance de *Ruminococcus flavefaciens*, une bactérie qui, chez la souris, affecte l'expression des gènes dans le cerveau et abolit l'effet antidépresseur de la duloxetine lorsqu'on l'ajoute à l'alimentation !

Les microbiotes manipulent plus que l'humeur. En 2011, Rochellys Diaz Heijtz et ses collègues de l'institut Karolinska, à Stockholm, rapportèrent d'énormes différences entre des souris axéniques et d'autres normales, dotées de microbiotes : comportements plus aventureux et plus dangereux chez les axéniques, mémorisation moins efficace… Le fonctionnement de leur système nerveux central était très différent, en particulier au niveau de l'activité des gènes qui s'y expriment. Preuve d'un effet microbiotique, une souris axénique retrouvant un microbiote « redevient » normale… mais uniquement quand ce changement a lieu dans sa jeunesse. C'est donc le développement du système nerveux qui est sous influence ! Et ces liens se tissent dès la vie utérine, au moins chez les souris, où le

MICROBIOTE ET MENTALITÉS

Une vision occidentale de l'humain le représente autonome organisme contrôle ses paramètres internes) et comme unité de base, indivisible : l'individu. Or des microbes nous habitent et nous construisent, lors de notre développement initial, puis dans notre fonctionnement quotidien. Ils font notre santé sauf… si nos modes de vie évoluent en les excluant trop.
La réconciliation avec le monde microbien heurte de plein fouet nos codes de propreté. Transferts fécaux, frottis vaginaux pour l'enfant, moins de douches savonnées… froissent éducation et savoir-vivre. Mais c'est ici que la propreté (un code social) ne recouvre plus l'hygiène (la pratique médicale qui optimise la santé). Hier, on pensait à tort que l'hygiène passait par la stérilisation, ce qui a conduit à une vision de la propreté… contre-productive au regard des maladies liées à la modernité comme le diabète, l'obésité, les allergies.
Le microbiote s'invite dans le champ sociétal où il recoupe d'autres débats. En effet, si l'on veut laisser les plus jeunes s'inoculer autant que leur bon développement l'exige, cela ne se fera pas sans vaccins pour éviter les microbes vraiment indésirables. La défiance envers les vaccins n'est donc pas la voie de la réconciliation avec les microbiotes… On doit aussi être inquiet des réglementations hygiénistes, aux fondements désuets, qui continuent à se développer. L'interdiction récente des fromages au lait cru aux enfants de moins de cinq ans dans les cantines, actuellement en discussion, remplace une nourriture aux microbes diversifiés par des aliments stérilisés puis inoculés avec quelques souches seulement…
La vision passéiste de l'humain autonome et affranchi du reste du monde est doublement un danger : d'abord, nos sociétés commencent à envisager comment l'environnement les influence et les limite. Ensuite, la perte de diversité de notre écosystème intérieur, nos microbiotes, dégrade notre qualité de vie. Crise environnementale et crise microbiotique se rejoignent : ce sont nos liens à la nature et à ses composants qu'il nous faut redécouvrir…



Le microbiote intestinal est un allié incontournable pour la digestion. Il aide à rendre assimilables des aliments complexes. Il produit également des déchets que nous utilisons comme ressources énergétiques, dont le butyrate et l'acétate... Même les déchets des bactéries mortes sont récupérés !

microbiote intestinal maternel module l'expression des gènes du système nerveux des souriceaux avant leur naissance.

Chez les humains, une maladie moderne souligne le rôle du microbiote dans le développement du système nerveux: l'autisme, dont la prévalence a décuplé en trente ans (ce désordre touche un enfant sur 150 en Europe). Les autistes ont souvent un microbiote appauvri et des problèmes digestifs, et leurs symptômes régressent après une prise d'antibiotiques à action exclusivement intestinale, comme la vancomycine, ciblant des espèces aux effets nuisibles. Rosa Krajmalnik-Browna, à l'université d'Arizona, a montré qu'un apport de microbiote intestinal d'individus sains durant huit semaines réduit les problèmes digestifs et les symptômes autistiques, pendant dix semaines au moins! Ainsi, parmi les causes de l'autisme figure aussi un microbiote dysfonctionnel. Même si l'on est loin de maîtriser les effets psychologiques et comportementaux des microbes, des bactéries «psychobiotiques» sont déjà apparues sur le marché américain...

Comment les microbiotes, éloignés du cerveau, peuvent-ils l'influencer? L'axe «intestin-cerveau», comme on le nomme, est triplement câblé (*voir la figure page 65*). Premièrement, par le système nerveux, notamment le nerf vague qui assure les communications entre intestin et cerveau. Des inoculations de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris axéniques réduisent leur niveau de stress, sauf si l'on sectionne chirurgicalement leur nerf vague. Deuxièmement, le sang charrie des molécules issues de nos microbiotes, dont des acides gras volatils, nous l'avons vu, mais aussi de nombreux composés actifs sur le système nerveux: mélatonine, acétylcholine, dopamine... et surtout, en grande quantité, de la sérotonine, une hormone liée aux émotions et au bien-être. Enfin, troisième connexion, les cellules immunitaires, dont les lymphocytes, patrouillent dans l'organisme et transportent des informations de l'intestin vers le reste de l'organisme. Cette voie est celle empruntée par *Mycobacterium vaccae*: cette bactérie, donnée comme immunostimulant à des patients cancéreux, n'a pas eu l'effet escompté sur la maladie, mais a amélioré leur humeur et leur mémoire. Cet effet est aussi observable sur des souris, sauf à les priver expérimentalement de lymphocytes.

INFLUENCES EXTÉRIEURES PRÉCOCES

Nutrition, immunité, développement, comportement... les exemples précédents sont formels, nos microbiotes et les microbiomes correspondants sont essentiels à notre santé. Mais comment s'installent-ils?

Nos propres gènes, hérités, sont fixés dès la conception. À l'inverse, les microbiotes s'acquièrent et peuvent varier durant la vie. En effet, l'embryon est stérile: nous construisons nos microbiotes après la naissance, notamment lors du passage dans le vagin maternel, dont les bactéries (notamment des lactobacilles) inoculent le tube digestif du nouveau-né. Les enfants nés par césarienne présentent un microbiote intestinal différent, jusqu'à l'âge de 7 ans dans certaines études, acquis au contact de la peau des parents. Cela explique-t-il les risques légèrement accrus de maladies chez ces enfants, comme l'asthme ou l'obésité? La preuve manque encore, mais des tests sont en cours pour évaluer l'inoculation orale de frottis vaginaux maternels aux enfants nés par césarienne. Sans attendre les résultats, certaines maternités la pratiquent déjà.

Nous sommes mêmes programmés pour accueillir rapidement des microbes. Le lait maternel contient des oligosaccharides, des sucres complexes qui sont par leur abondance (jusqu'à 15 grammes par litre) le troisième constituant du lait, après le lactose et les lipides, devant les protéines! Étonnamment, ces molécules ne sont pas digestes pour l'enfant (on n'en met donc pas dans les laits artificiels, d'autant plus que leur synthèse est difficile). Or, ces oligosaccharides nourrissent des bifidobactéries, des bactéries favorables à l'enfant.

Plus encore, les anticorps abondants du lait non seulement protègent contre les pathogènes, mais aident aussi à l'installation de bactéries désirables, comme *Bacteroides fragilis*... Ainsi, le nouveau-né est au plus vite accompagné d'alliés pour digérer ou tenir à distance les agents de diarrhées! Un dialogue s'établit, entre molécules du lait appelant un microbiote intestinal favorable, et les effets de celui-ci sur notre

développement dans l'enfance. Ces effets bénéfiques ont forgé, dans notre évolution, la composition du lait, tandis que celui-ci sélectionnait en retour des bactéries capables de l'exploiter: nous avons coévolué avec certaines bifidobactéries!

L'avantage de bactéries acquises réside dans leur apport en capacités génétiques qui peuvent nous aider à nous adapter à des situations diverses, comme la consommation d'algues rouges ou de soja le confirme. Manipule-t-on pour autant vraiment son arsenal microbiotique?

RÉGULER SON MICROBIOTE?

D'un côté, notre génome détermine en partie notre microbiote. Des jumeaux, même dans des environnements différents, ont des microbiotes plus semblables entre eux qu'avec un individu pris au hasard dans leur famille. Mais d'un autre côté, notre environnement et notre mode de vie modifient aussi nos microbiotes. Par exemple, la nature des nettoyages régule le microbiote cutané: savons bactéricides, gels hydroalcooliques et peelings sont d'inutiles agressions contre les alliés de notre peau, et la fréquence de douches savonnées mérite d'être réévaluée (*voir l'encadré page 62*). Notre biologie a été sélectionnée sans douche quotidienne, et s'il faut se nettoyer, la façon de le faire mérite réflexion. Aujourd'hui, des pommades enrichies en bactéries cutanées, comme des *Staphylococcus epidermidis*, sont envisagées contre l'eczéma ou des odeurs cutanées indésirables, liées à des microbiotes particuliers.

La régulation du microbiote intestinal, mieux connue, passe par deux méthodes: probiotiques et prébiotiques. Les probiotiques sont des inoculations de microbes, par exemple après des antibiothérapies, qui affectent le microbiote intestinal, ou en prévention des diarrhées pour voyager là où sévit la tourista. Les pommades cutanées déjà mentionnées sont aussi des probiotiques. Mais si quelques produits sont bien étudiés, beaucoup de probiotiques diffusés en parapharmacie n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, car ils ne sont pas considérés comme des médicaments... L'information à leur sujet est en conséquence minimale. Les autorités devront combler cette lacune pour que les consommateurs profitent de prescriptions plus précises et puissent connaître les éventuels effets indésirables.

La crainte d'effets secondaires explique le recours limité aux transferts thérapeutiques de microbiotes. Certes, cette pratique a déjà eu cours empiriquement, par exemple en Chine avec la «soupe jaune», un brouet additionné de selles attesté dès le IVe siècle pour soigner les malades. Aux États-Unis, dans les années 1950, l'immunologiste Stanley Falkow aidait des patients qui digéraient mal après de lourdes antibiothérapies en leur administrant (à leur insu) des comprimés de leurs propres selles, prélevées avant le traitement! Ces pratiques posent néanmoins problème, car on ignore les effets secondaires d'une fraction du microbiote potentiellement pathogène. Les transferts de microbiote, même prometteurs, restent donc expérimentaux. L'isolement de bactéries spécifiquement actives et mieux caractérisées est une piste pour éviter des transferts mélangés de microbiotes mal caractérisés.

Notre biologie a été sélectionnée sans douche quotidienne, et s'il faut se nettoyer, la façon de le faire mérite réflexion

Autre méthode de régulation du microbiote, les prébiotiques sont des substances nourrissant les bactéries souhaitables. Ils sont nés à l'université de Louvain, en Belgique, en 1995, pour la valorisation des restes de chicorée, riche en fibres, utilisés dans le renforcement du microbiote intestinal. Les oligosaccharides du lait humain sont des probiotiques, tout comme notre alimentation quotidienne qui favorise l'installation de tel ou tel microbe dans nos intestins. Par exemple, les végétaliens perdent les bactéries utilisant la L-carnitine, une molécule de la viande et du lait. Les Asiatiques arrivant aux États-Unis adoptent une alimentation riche en calories, mais pauvre en fibres végétales: ils développent des microbiotes nord-américains, moins variés, dégradant moins les fibres et parfois obésogène.

Les fibres végétales sont un prébiotique majeur. Bien qu'elles ne nous nourrissent pas, elles passent pour aider au transit. Mais ce rôle est indirect, car elles nourrissent surtout des bactéries qui les fermentent en produisant notamment du butyrate et, par là, régulent positivement le fonctionnement du système immunitaire et de l'intestin. En l'absence de fibres, ces bactéries-là se raréfient, voire attaquent le mucus qui isole la paroi intestinale du microbiote, provoquant des inflammations.

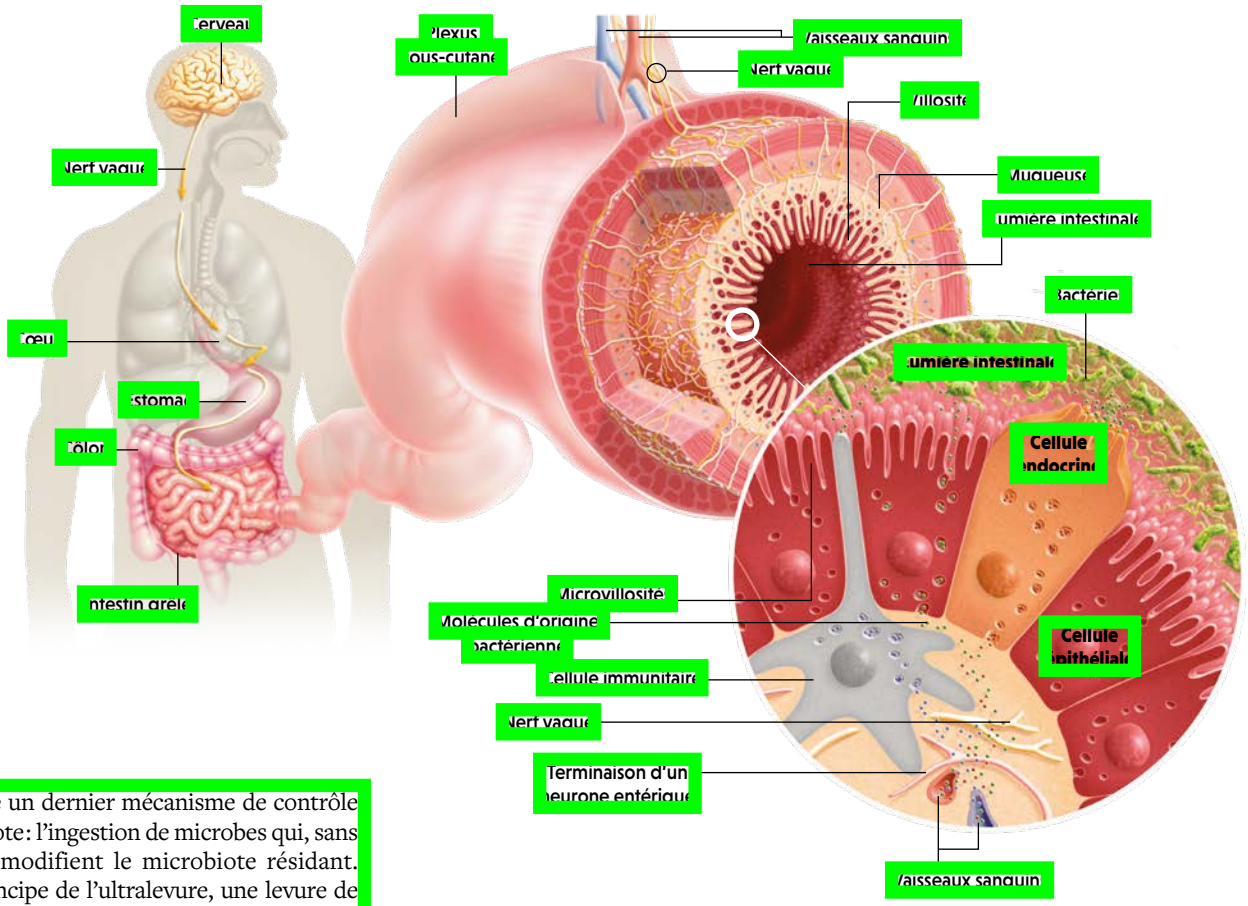
BIBLIOGRAPHIE

F. LEGOUX *ET AL.*, Microbial metabolites control the thymic development of mucosal-associated invariant T cells, *Science*, prépublication en ligne, 2019.

M.-A. SELOSSE, *Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations*, Actes Sud, 2017.

S. PRESCOTT *ET AL.*, The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming, *World Allergy Organization Journal*, vol. 10, art. 29, 2017.

M.-A. SELOSSE *ET AL.*, Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.



L'intestin est relié au cerveau par trois axes : le système nerveux, dont le nerf vague, la circulation sanguine et les cellules immunitaires.

Il existe un dernier mécanisme de contrôle du microbiote : l'ingestion de microbes qui, sans s'installer, modifient le microbiote résidant. C'est le principe de l'ultralevure, une levure de boulanger anti-inflammatoire et régulatrice du microbiote, prescrite après des antibiothérapies. C'est aussi l'effet des yaourts : l'équipe de Dusko Ehrlich, à l'Inra de Jouy-en-Josas, l'a montré pour du lait fermenté avec des bifidobactéries qui, sans s'installer, changent le microbiote. Ces modifications conduisent à une production accrue d'acides gras volatils défavorisant les bactéries associées aux états inflammatoires. Avec des soins de la peau moins agressifs, l'alimentation peut donc soigner notre microbiote. Fibres et yaourts ont déjà fait la preuve de leur efficacité et de l'absence d'effets secondaires !

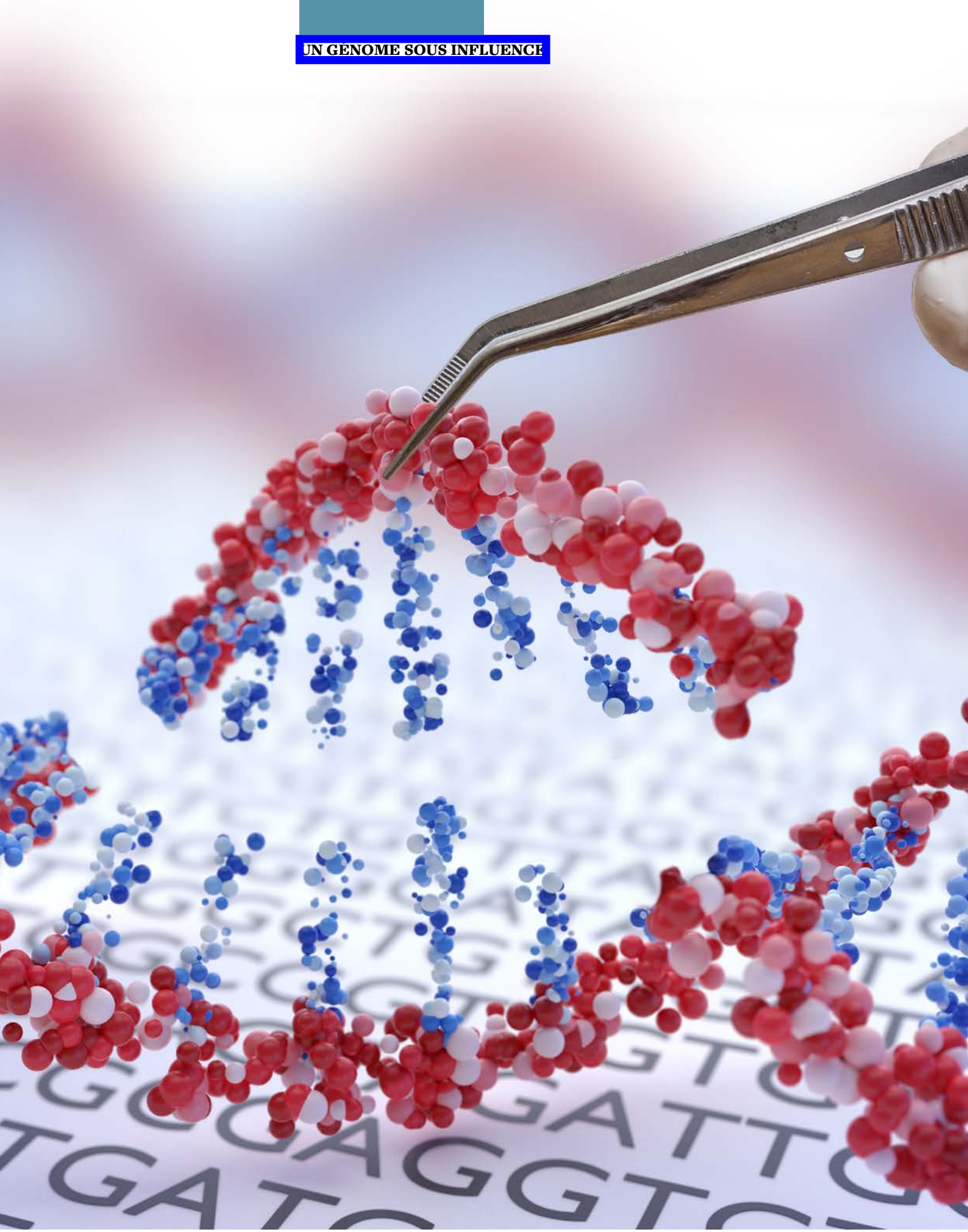
L'EXTINCTION DES MICROBIOTES ?

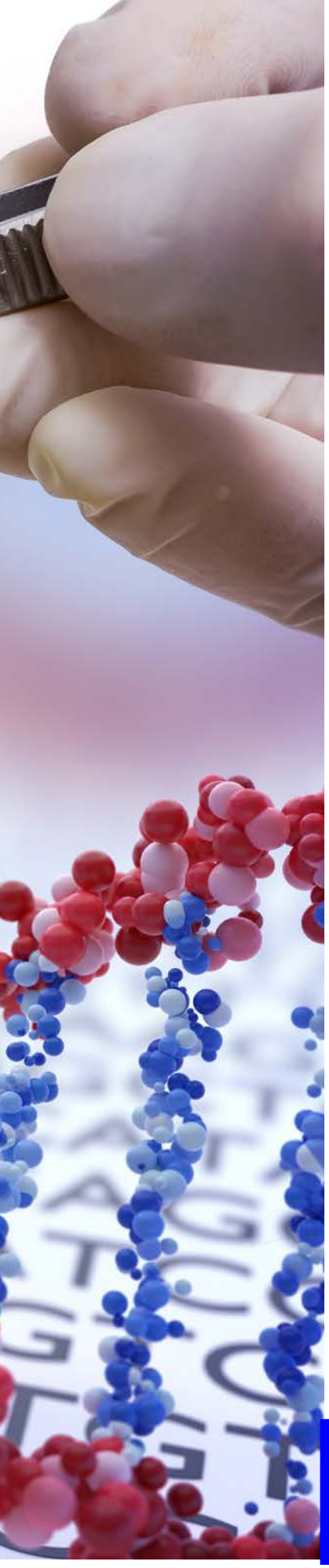
L'heure où nous concevons l'importance de nos microbiotes est aussi, paradoxalement, celle des menaces qui pèsent sur eux. Hygiène excessive, aliments trop stérilisés... le mode de vie occidental réduit notre diversité microbienne (*voir l'encadré page 62*) : en 2015, une équipe menée par Gloria Dominguez-Bello, de l'université médicale de New York, a montré que le microbiote de tribus sud-américaines non occidentalisées était 1,5 fois plus diversifié que celui des Nord-Américains.

Cette chute de la diversité microbienne intérieure, comme toute perte de biodiversité, entraîne la perte de fonctions dans les écosystèmes où elle se produit. Sauf qu'ici... l'écosystème, c'est nous, et son fonctionnement, notre santé ! Voilà comment les maladies du métabolisme, de l'immunité ou du comportement évoquées se multiplient. En 2025, 25 % des Occidentaux seront atteints de ces maladies de la modernité. Bien sûr, elles trouvent d'autres causes dans nos modes de vie, mais nous nous sommes trop éloignés des microbes sans distinguer les nocifs de nos alliés.

On peut s'étonner que notre organisme ait recours à des microbes là où il pourrait développer ou réguler lui-même ses fonctions. Avec Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à Paris, et Maria Pozo, du Conseil supérieur de la recherche scientifique, à Grenade, nous avons proposé que notre évolution a incorporé des microbes dans nos fonctions vitales simplement... parce qu'ils étaient toujours là, dès la naissance. Ils sont de fait, sauf hygiène excessive, des appuis aussi fiables que nos propres gènes !

Nous touchons ici aux limites des notions d'individu et d'organisme. Vous pensez peut-être que nous sommes fabriqués par notre génome, mais vos milliards de microbes crient le contraire. L'individu, par étymologie *unité indivisible*, est en fait l'assemblage de microbiotes complexes au sein d'un hôte. L'organisme, souvent conçu comme unité autonome et régulée par elle-même, est en fait influencé par ses passagers microbiens... Je suis, et vous êtes, un écosystème microbien ! ■





L'ESSENTIEL

- En s'inspirant d'un mécanisme de défense bactérien, des biologistes ont mis au point un outil pour modifier avec précision l'ADN de n'importe quelle cellule.
- Seuls deux ingrédients sont nécessaires pour couper l'ADN à l'endroit voulu : une enzyme, Cas9, et un petit ARN spécifique de la séquence à modifier.
- Recherche fondamentale, thérapie génique, agriculture, cette technique ouvre des horizons dans de nombreux domaines.

LES AUTEURS

EMMANUELLE CHARPENTIER est professeure à l'université d'Umeå, en Suède, et à l'école de médecine de Hanovre, en Allemagne, et dirige le département Régulation en biologie de l'infection au centre de recherche sur l'infection Helmholtz, à Braunschweig en Allemagne.

PIERRE KALDY est journaliste scientifique.

Des gènes sur mesure

Depuis 2012, un rêve des généticiens s'est accompli : grâce à CRISPR-Cas9, un système de défense bactérien, ils peuvent modifier à volonté, et *in vivo*, le patrimoine génétique des organismes vivants.

Des bactéries peuvent-elles être vaccinées ? Cette question étonnante est importante pour l'industrie agroalimentaire, grande consommatrice de bactéries (pour faire du fromage, du yaourt…). Or les virus de bactéries – les bactériophages – sont nombreux, et beaucoup peuvent compromettre la production d'une usine en infectant et tuant les souches bactériennes utilisées. Le problème est donc sérieux. Et plus encore depuis que sa résolution a conduit à la mise au point d'un outil qui a changé la face de la génétique. Son nom ? CRISPR-Cas9.

Jusqu'à récemment, les chercheurs étaient assez démunis pour agir directement sur la séquence d'ADN, cette longue molécule qui code le développement et le fonctionnement des cellules et des organismes. C'était d'autant plus frustrant que, grâce aux progrès fulgurants du séquençage des génomes, le patrimoine génétique de dizaines d'espèces animales et végétales avait été décrypté. Mais pour obtenir une souris portant une mutation responsable d'une maladie génétique humaine, par exemple, il fallait des mois, voire des années.

La situation a radicalement changé avec CRISPR-Cas9 : le délai est désormais de seulement quelques semaines. Et les manipulations nécessaires, beaucoup moins fastidieuses. Pour la première fois, un accès direct, facile et précis à l'ADN contenu dans les cellules vivantes devenait accessible à un grand nombre de

aboratoires. Pour découvrir ce nouvel outil, il suffisait de se pencher sur les bactéries, expertes en manipulation de l'ADN depuis des milliards d'années, et sur leur système de défense.

En 2007, deux biologistes français de la société Danisco, au Danemark, Rodolphe Barrangou et Philippe Horvath, et l'équipe de Sylvain Moineau, de l'université de Laval, à Québec, annoncent qu'ils ont réussi à immuniser une bactérie alimentaire, *Streptococcus thermophilus*, contre un virus. De plus, ils prouvent que les rares bactéries qui ont résisté à l'attaque virale se défendent en conservant dans leur génome une partie de l'ADN du virus qui les a infectées. Ce «souvenir» du passage viral leur permet de parer à toute nouvelle intrusion du virus. Mieux, ces bactéries disposent d'une «bibliothèque» de souvenirs des infections passées dans leur chromosome, qui leur permet de reconnaître tout nouvel ADN étranger déjà rencontré, qu'il provienne d'un bactériophage ou de plasmides, c'est-à-dire des molécules d'ADN circulaires.

LA MÉMOIRE DES BACTÉRIES

Cette bibliothèque, dont le rôle intriguait les microbiologistes depuis des années, avait été nommée CRISPR (acronyme anglais pour «courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement interespacées»). Il s'agissait, en fait, de la mémoire des récentes agressions virales subies par la bactérie et ses ancêtres au cours de leur vie. Insérer un fragment d'ADN d'un nouveau virus dans ces séquences, comme l'ont fait Rodolphe Barrangou, Philippe Horvath, Sylvain Moineau et leurs collègues, donnait à la bactérie la capacité de résister à ce virus. En héritant des séquences CRISPR ou en se les transmettant, les bactéries acquéraient une mémoire des agressions virales subies, et même une immunité contre elles. Les bactéries étaient donc elles aussi dotées d'un système immunitaire adaptatif.

Les recherches bio-informatiques sur le système CRISPR ont révélé qu'il est présent dans environ 50% des bactéries et 90% des archées connues. Sa séquence contient non seulement des échantillons d'ADN étranger, mais aussi les gènes de plusieurs enzymes nommées Cas (pour «CRISPR associées»). Celles-ci assurent le stockage de ces fragments dans le chromosome bactérien et leur utilisation, sous forme de copies d'ARN complémentaire (*voir l'encadré page ci-contre*), pour reconnaître et détruire le nouvel ADN viral introduit. Trois types de système CRISPR avaient été mis au jour parmi les bactéries, chaque espèce étant dotée de l'un d'eux (aujourd'hui, on en connaît cinq types). Il restait à comprendre comment il fonctionne.

En 2011, les chercheurs français découvrent avec des collègues lituaniens que, dans le système CRISPR de type II, une enzyme, Cas9, peut

5 DÉCOUVERTES CLÉS

1953
La structure de l'ADN et son rôle dans le transfert de l'information génétique (prix Nobel 1962).

1970
Des enzymes bactériennes, dites de restriction, coupent les séquences spécifiques de l'ADN. Premiers outils de caractérisation et de manipulation spécifique de l'ADN *in vitro* (prix Nobel 1978).

1983
La réaction en chaîne par polymérase (PCR) permet de multiplier les séquences d'ADN *in vitro*. La caractérisation et la manipulation de séquences d'ADN *in vitro* deviennent possibles pour la plupart des ADN trouvés dans la nature (prix Nobel 1993).

1989
Première modification ciblée du génome d'un animal, la souris (prix Nobel 2007).

1989 - 2012
Mise au point de l'outil CRISPR-Cas9, permettant des modifications multiples ciblées de tout ADN *in vivo*.

à elle seule reconnaître et couper spécifiquement un ADN étranger quand la bactérie dispose d'une copie de cette séquence dans son site CRISPR. La même année, l'une de nous (Emmanuelle Charpentier), alors à l'université d'Umeå, en Suède, montre qu'un petit ARN spécifique – nommé tracr – est nécessaire à l'enzyme Cas9.

Lors d'une infection, la séquence CRISPR est transcrite en une copie sous forme d'un long ARN contenant tous les ARN complémentaires des ADN viraux engrangés. L'ARN tracr s'hybride avec ce long ARN, entre les ARN viraux. Il forme ainsi des sortes de repères qui permettent à une autre enzyme, en présence de Cas9, de débiter le long ARN de CRISPR en ses séquences d'ARN d'origine virale et d'associer chacune à une enzyme Cas9.

UNE ENZYME ET UN ARN GUIDE

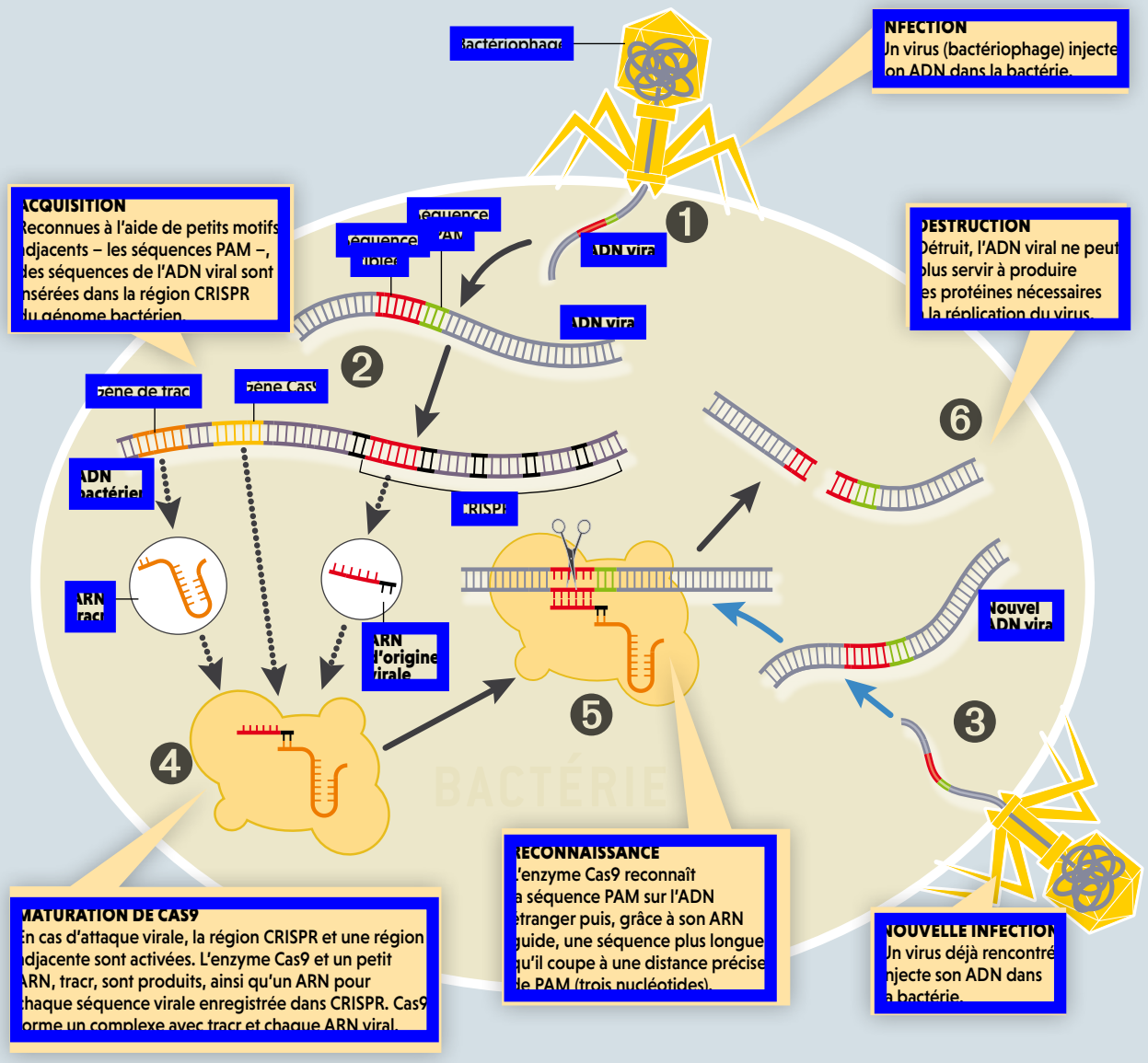
Désormais, Emmanuelle Charpentier connaissait le cocktail pour programmer *in vitro* une coupure de l'ADN à un endroit précis. Il devait comporter l'enzyme Cas9, une copie de l'ADN ciblé sous forme d'un petit ARN complémentaire, et un autre petit ARN – tracr – propre à l'enzyme. En 2012, avec l'équipe de Jennifer Doudna, de l'université de Californie, à Berkeley, Emmanuelle Charpentier et son équipe ont montré qu'il était possible de réunir les deux petits ARN en un seul ARN guide pour l'enzyme Cas9. Et que l'ARN ainsi construit était à lui seul suffisant pour guider l'enzyme Cas9 jusqu'à n'importe quelle séquence d'ADN visée *in vitro*. De plus, l'enzyme s'est ensuite révélée plus efficace dans les cellules eucaryotes avec l'ARN guide unique plutôt qu'avec la combinaison des deux ARN du système CRISPR bactérien d'origine. Une chirurgie précise et universelle des génomes pouvait commencer. Cela faisait suite à une longue histoire pour modifier d'une manière de plus en plus contrôlée le génome des organismes.

Modifier l'ADN est le seul moyen de changer durablement une cellule ou un organisme. Bien avant que le rôle de l'ADN en tant que support de l'information génétique n'ait été établi en 1944, l'homme a fait des croisements au sein d'espèces animales et végétales pour sélectionner les traits héréditaires qui l'intéressaient, et donc les génomes qui en étaient responsables. Cette sélection reposait sur l'apparition aléatoire, au fil des générations, de rares mutations dans l'ADN.

Mais à partir des années 1920, on a découvert des moyens de produire des mutations. Le généticien américain Hermann Muller a montré que l'exposition aux rayons X accélère l'apparition de mutations chez la mouche, ce qui lui vaudra le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1946. Puis des produits chimiques s'attaquant à l'ADN se sont révélés eux aussi mutagènes. Plus récemment, on utilise aussi des virus capables de

LES «VACCINS» DE LA BACTÉRIE

Grâce au système CRISPR, de nombreuses bactéries sont capables de reconnaître un virus qui les a déjà infectées et de contrer son attaque : elles sont «vaccinées». Sorte de bibliothèque, CRISPR est une région du génome bactérien où, lors d'une attaque virale, la bactérie engrange des séquences de l'ADN viral. Quand une nouvelle attaque a lieu, l'enzyme Cas9, guidée par une copie ARN de l'ADN viral stocké, reconnaît le nouvel ADN viral introduit et le rend inopérant en le coupant.



s'intégrer dans le génome de manière aléatoire. Actuellement, beaucoup de plantes agricoles sélectionnées par les semenciers sont encore issues d'une mutagenèse chimique ou par rayonnement ionisants. L'obtention de mutants reste aléatoire, et leur tri pour sélectionner les traits recherchés peut prendre des années, de même qu'isoler ensuite dans le génome la mutation responsable d'un caractère intéressant.

En 1985, enfin, Oliver Smithies, de l'université de Madison dans le Wisconsin, et ses collègues produisent la première modification ciblée du génome d'une cellule animale. Les biologistes montrent que deux séquences d'ADN homologues (c'est-à-dire très proches) codant un gène, l'une portée par le chromosome, l'autre introduite dans la cellule, peuvent être échangées dans des cellules de mammifères. Cette «recombinaison homologue» reste cependant un événement rare, ce qui exige de tester un très grand nombre de cellules pour sélectionner celles ayant effectué l'échange des séquences.

Le ciblage de l'ADN ne repose plus sur une protéine, mais sur un petit ARN que les laboratoires de biologie fabriquent aisément

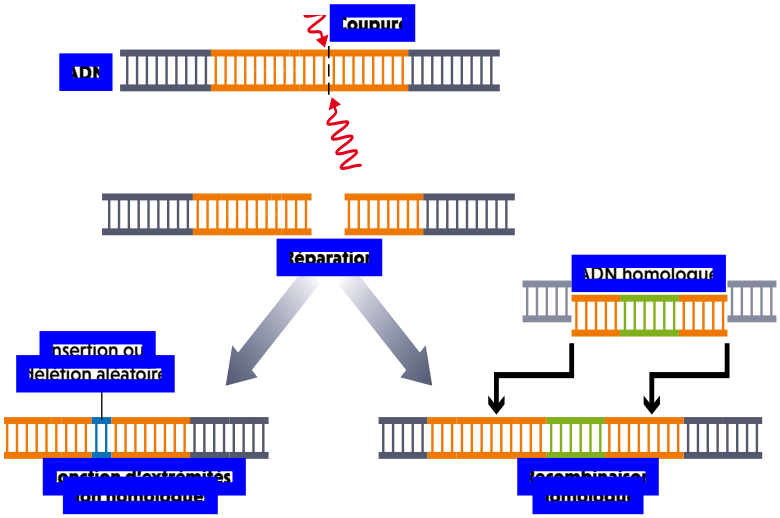
En 1988, Mario Capecchi et son équipe à l'université de l'Utah présentent une méthode pour cibler et inactiver par recombinaison homologue n'importe quel gène dans des cellules embryonnaires de souris cultivées *in vitro*. Incorporées à des embryons précoces de souris, ces cellules produisent de nouveaux individus grâce à une technique mise au point par l'équipe britannique de Martin Evans, à l'université de Cambridge.

Pour la première fois, il devenait possible de cibler et de modifier un gène déterminé dans une cellule de mammifère, et de fabriquer des souris portant cette modification dans leur génome. L'ensemble de ces découvertes valut en 2007 le prix Nobel de physiologie ou médecine à Mario Capecchi, Martin Evans et Oliver Smithies. Depuis, plus de 18 000 gènes sur les 20 000 du génome de la souris ont été mutés dans des cellules souches embryonnaires et plus de 1 700 souris mutées sur un gène ont été produites, leur étude étant désormais gérée par un consortium international. Cependant, cette technique n'a pu être reproduite facilement chez d'autres animaux que la souris, en raison notamment de la difficulté à cultiver des cellules souches embryonnaires *in vitro* issues d'autres espèces animales.

Toutefois, en 1994, une découverte change la donne. Des biologistes de l'institut Pasteur et de l'institut Sloan-Kettering à New York montrent indépendamment que la réparation d'un gène par recombinaison homologue est fortement amplifiée dans les cellules de mammifères quand on introduit dans ce gène une cassure avec une enzyme de levure. Si aucune séquence homologue n'est présente pour donner lieu à un échange, le site sectionné par l'enzyme est comblé ou dégradé *via* un processus de jonction d'extrémités non homologues beaucoup plus fréquent, cette réparation de fortune inactivant souvent le gène visé (*voir la figure ci-contre*).

Dès lors, il devenait possible d'activer la recombinaison homologue dans un nombre beaucoup plus grand de cellules. Restait à trouver les bonnes enzymes qui pénétreraient dans le noyau cellulaire et y couperaient l'ADN de manière ciblée. Nombre de biologistes se sont lancés dans cette quête.

Dans les cellules, l'ADN se répare selon deux procédés lorsqu'il est coupé sur ses deux brins par un rayonnement ionisant, des radicaux libres, une enzyme...). Si aucune séquence homologue (similaire) n'est disponible, une jonction a lieu avec insertion ou délétion aléatoire de quelques nucléotides *(à gauche)*, ce qui permet d'inactiver le gène sectionné. Si un ADN homologue est présent, un échange se produit avec cette séquence *(à droite)*. Avec l'outil CRISPR-Cas9, c'est cette recombinaison dite homologue que les biologistes favorisent en des endroits précis du génome pour modifier une séquence ou la remplacer par une autre *(en vert)*.



DES NUCLÉASES SUR MESURE

Une première approche consiste à fabriquer une protéine reconnaissant une séquence précise d'ADN à l'aide de « doigts de zinc ». Présents dans des protéines qui régulent l'expression des gènes, ces motifs reconnaissent chacun un groupe de trois « lettres » (un triplet de nucléotides) de la séquence d'ADN. On peut ainsi aligner de tels doigts de zinc de façon à former une protéine qui reconnaît une séquence donnée d'ADN. Et couplée à une enzyme bactérienne qui coupe l'ADN – une nucléase –, elle forme une « nucléase à doigts de zinc », un ciseau spécifique de la séquence choisie.

En 2002, ce nouvel outil permet à l'équipe américaine de Dana Carroll, de l'université de l'Utah, d'obtenir pour la première fois une mutation ciblée d'un gène chez un être pluricellulaire, la mouche. L'année suivante, le même outil sert aux chercheurs à corriger le gène par recombinaison homologue. Menée sur des cellules embryonnaires de la mouche, l'opération leur permet aussi de modifier le génome de l'insecte et de rendre la mutation héréditaire.

L'utilisation des nucléases à doigts de zinc se répand pour introduire ou corriger des mutations dans des cellules humaines, d'animaux et

le diverses plantes. En 2008, le génome d'un poisson est modifié, puis en 2009 celui du rat, du tabac et du maïs. Grâce aux nucléases à doigts de zinc, l'homme modifie *in vivo* le génome d'organismes pluricellulaires. Les nucléases à doigts de zinc doivent cependant être fabriquées sur mesure pour chaque séquence choisie, ce qui est complexe et coûteux, et elles ont une efficacité très variable selon la séquence visée.

QUEL TALEN

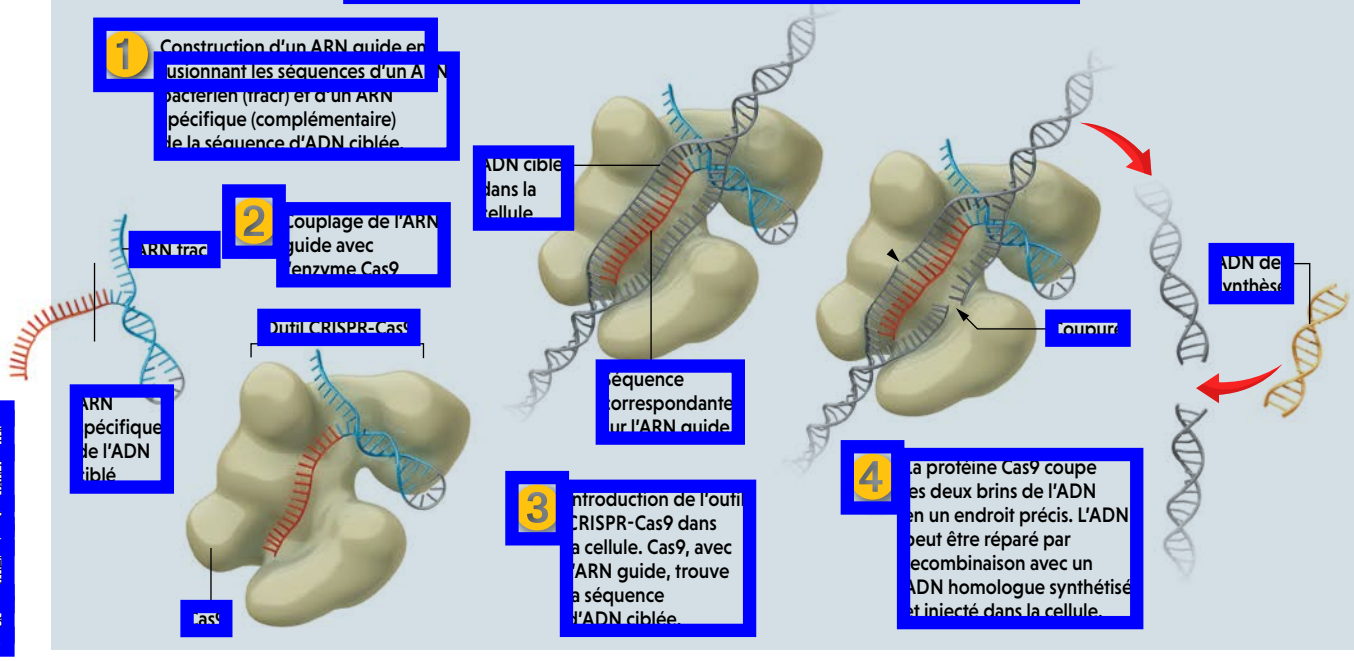
En 2010, un nouveau type d'enzyme spécifique de séquence est mis au point par Daniel Voytas, de l'université du Minnesota aux États-Unis, et son équipe. Les biologistes ont utilisé des motifs d'une protéine bactérienne, TALE. Chaque motif reconnaît un nucléotide particulier sur l'ADN. En alignant plusieurs motifs, ils ont fabriqué une protéine spécifique d'une séquence ADN choisie. Et en couplant cette protéine à la même nucléase bactérienne que celle des nucléases à doigts de zinc, ils ont montré que leur nucléase avec TALE – nommée TALEN – coupe l'ADN sur la séquence ciblée.

Beaucoup plus souple et fiable, ce nouveau ciseau spécifique est vite adopté dans de nombreux laboratoires. Trois ans plus tard, les génomes modifiés grâce à lui sont multiples: levure, mouche, poisson, riz ou ver à soie, cellules humaines... Comme les nucléases à doigts de zinc, cependant, les TALEN sont des protéines conçues en fonction de chaque séquence visée. Leur efficacité reste variable *in vivo* et très réduite si l'ADN a été modifié chimiquement (par des méthylations par exemple), ce qui est fréquent dans les cellules.

En 2012, l'outil Cas9 permet de s'affranchir de toutes ces contraintes. Le ciblage de l'ADN ne repose plus sur une protéine, mais sur un petit ARN guide que les laboratoires de biologie fabriquent aisément (*voir l'encadré ci-dessous*). L'utilisation de Cas9 pour muter l'ADN de cellules ou d'organismes se répand alors comme une traînée de poudre parmi les chercheurs, sur les traces des premiers succès avec les enzymes TALEN. La mutualisation des moyens accélère encore sa diffusion: des logiciels en libre accès déterminent les meilleures séquences d'ARN guide pour les gènes et les génomes ciblés, et des laboratoires américains mettent à disposition les constructions génétiques permettant de produire rapidement ces ARN et l'enzyme Cas9. De plus, l'introduction de plusieurs ARN guides différents dans la cellule permet de modifier simultanément plusieurs gènes, ce qui est radicalement nouveau, ou d'améliorer encore le ciblage.

COMMENT L'OUTIL CRISPR-CAS9 FONCTIONNE

Des biologistes ont détourné CRISPR-Cas9, l'arme de certaines bactéries contre les invasions virales, pour en faire des ciseaux moléculaires coupant, dans les cellules, l'ADN à un endroit ciblé. Contrairement aux méthodes antérieures pour modifier le génome, qui nécessitent des enzymes spécifiques de chaque séquence, l'outil CRISPR-Cas9 utilise une même protéine, l'enzyme Cas9, pour toutes les situations. Le seul élément spécifique à construire est un ARN qui guide l'enzyme Cas9 à l'endroit du génome à couper. Et les ARN sont bien plus simples à synthétiser que des enzymes.



Début 2013, quatre équipes, aux États-Unis et en Corée du Sud, décrivent l'inactivation de gènes dans des cellules humaines avec une efficacité inédite. Ainsi, George Church, de l'université Harvard, et ses collègues montrent qu'avec deux ARN guides, l'enzyme Cas9 adaptée à des cellules de mammifères répare un gène dans 8% des cellules, contre 0,5% avec l'enzyme TALEN.

RIZ, SOURIS, SINGE...

Feng Zhang, de l'institut Broad du MIT et de Harvard, et ses collègues présentent des résultats similaires. Quelques mois plus tard, l'équipe du pionnier des souris transgéniques Rudolf Jaenisch s'associe à Feng Zhang et annonce avoir muté simultanément cinq gènes dans des cellules souches embryonnaires de souris. Les biologistes ont aussi produit en une étape des souris portant des mutations sur deux gènes distincts: en injectant l'enzyme Cas9 et ses ARN guides dans des cellules œufs de souris (la cellule œuf est la première cellule issue de la fécondation), ils ont inactivé les deux gènes à la fois dans 80% des souris obtenues. Auparavant, il fallait introduire les mutations de façon séquentielle, soit par recombinaison des cellules souches embryonnaires présentant chacune une mutation, soit par croisement de deux souris porteuses chacune d'une mutation. Le procédé demandait souvent plus d'un an, alors que quatre semaines ont suffi à Feng Zhang et ses collègues. En effet, ils ont évité l'étape de sélection des cellules souches embryonnaires mutées (et les risques de mutations liés à leur culture *in vitro*), de même que la sélection, dans la descendance, des souris ayant hérité de chaque mutation.

La même année, plusieurs groupes rapportent la correction ou la mutation de gènes chez le poisson et diverses plantes telles que le riz, le tabac, le sorgho, *Arabidopsis thaliana*... Et en 2014, pour la première fois, des primates génétiquement modifiés de manière ciblée sont obtenus. Des biologistes de l'université médicale de Nankin, en Chine, ont tenté d'inactiver simultanément deux gènes chez le macaque crabier en injectant dans une cellule œuf l'ARN codant l'enzyme Cas9 et ses ARN guides. La cellule a ensuite été implantée chez une femelle, comme pour une fécondation *in vitro*, et deux singes ont pu naître avec les deux gènes ciblés inactivés dans la plupart de leurs cellules.

Après les tests de faisabilité viennent vite les premières applications. Dès 2013, Jinsong Li, de l'Académie des sciences chinoise à Shanghai, et ses collègues corrigent chez la souris une mutation causant une cataracte héréditaire. Les animaux sont guéris. En 2014, passant à une autre échelle, Feng Zhang et ses collègues produisent des cellules humaines mutées sur plus de 18000 gènes en utilisant trois à quatre ARN guides par gène inactivé. Plus de 90% des cellules portaient les mutations. Cet outil de mutagenèse massive, mais ciblée, leur a permis d'identifier six gènes de résistance à un médicament utilisé contre le mélanome (un cancer de la peau), dont deux étaient déjà connus.

L'inverse – élucider le rôle d'un gène en le mutant, ou génétique inverse – devient aussi possible dans tous les organismes (hormis l'homme pour des questions éthiques) et pour plusieurs gènes à la fois. Toutes les connaissances accumulées depuis des années sur les génomes et leurs mutations peuvent désormais être testées du point de vue fonctionnel. Notamment, Feng Zhang et ses collègues ont produit des souris dans le génome desquelles ils ont inséré le gène de l'enzyme Cas9. Ils peuvent ainsi déclencher l'expression de Cas9 dans le tissu choisi et, en introduisant des ARN guides, y produire les mutations génétiques souhaitées. Cela leur a permis de tester l'effet, chez la souris, de trois mutations responsables du cancer du poumon chez l'homme. Induites dans les cellules pulmonaires de souris, les trois mutations ont produit un cancer du poumon chez tous les animaux testés.

De même, en 2015, Hans Clevers, de l'université d'Utrecht aux Pays-Bas, et ses collègues ont confirmé le rôle clé de quatre mutations sur quatre gènes distincts, impliquées dans l'apparition du cancer du côlon. Ils ont déclenché un cancer du côlon chez des souris en produisant ces mutations dans des cellules souches de l'intestin.

Ainsi, grâce à Cas9, il devient possible de changer avec précision n'importe quelle séquence du génome, et cela dans n'importe quelle cellule, y compris la cellule œuf d'une espèce. Diverses équipes l'ont vérifié dans la plupart des organismes modèles étudiés en

On peut changer n'importe quelle séquence du génome, même dans une cellule œuf

recherche. Dans certains cas, c'était une première, comme dans celui des protozoaires – des organismes unicellulaires dont plusieurs sont responsables de maladies. Les agents du paludisme, de la toxoplasmose, de la leishmaniose, de la trypanosomiase et de la cryptosporidiose ont ainsi été modifiés.

Les pistes de recherche offertes sont multiples : étudier le rôle de gènes dans le développement ou le fonctionnement des organismes, corriger ou reproduire des maladies chez l'animal, introduire de nouvelles propriétés chez les plantes…

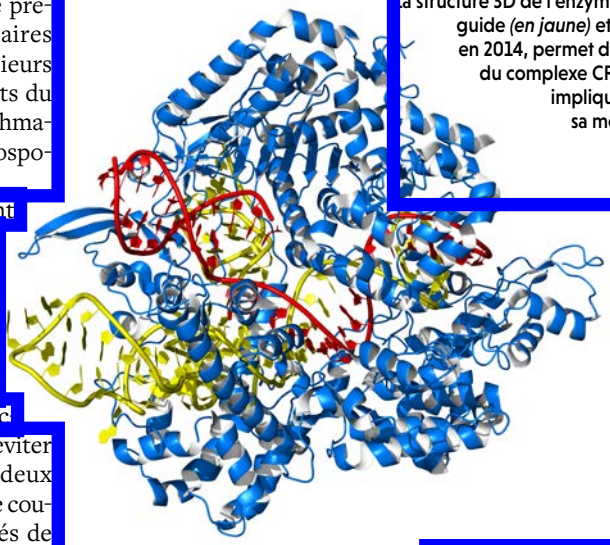
Des biologistes cherchent aussi à perfectionner la technique, notamment pour éviter les erreurs de ciblage. Le recours à deux enzymes Cas9 mutées, chacune capable de couper seulement un des deux brins opposés de l'ADN, a ainsi considérablement réduit le risque d'erreur. La coupure des deux brins n'est obtenue que lorsque les deux enzymes agissent de façon conjointe sur le même site. Quant aux coupures faites séparément par ces enzymes sur un seul brin, la cellule les répare spontanément. Des moyens informatiques ont aussi été développés pour déterminer les séquences cibles les plus spécifiques dans le génome et limiter ainsi le risque de coupures indésirables.

LE COUPLAGE DE CAS9

D'autres chercheurs explorent les possibilités de cibler de nouvelles activités sur l'ADN avec l'enzyme Cas9. En 2014, une équipe a cristallisé le complexe formé par l'enzyme Cas9, son ARN guide et son ADN cible. L'étude de ce cristal a révélé la structure tridimensionnelle de l'enzyme (*voir la figure ci-dessus*), apportant des précisions qui aident à modifier l'enzyme sans perturber son activité de reconnaissance. Les biologistes peuvent en effet fixer des protéines sur Cas9 pour moduler son activité, par exemple pour l'activer en présence de lumière ou d'une substance chimique.

Même inactivée en tant que nucléase, l'enzyme Cas9 peut encore servir à guider d'autres protéines vers des séquences spécifiques du génome. Par exemple, fixée à un marqueur fluorescent, elle a permis de visualiser des séquences précises dans le noyau cellulaire. Et en la couplant à des protéines qui activent ou répriment la transcription de l'ADN, on est capable de contrôler l'activité de gènes précis *in vivo*.

Les possibilités d'utilisation de l'enzyme Cas9 paraissent illimitées et font déjà l'objet d'un intense développement commercial. En mars 2013, Emmanuelle Charpentier a obtenu le premier brevet pour l'utilisation de l'enzyme avec ARN guide et, depuis, plusieurs brevets ont été publiés pour diverses utilisations du système CRISPR-Cas9. Des start-up, souvent soutenues par de gros laboratoires pharmaceutiques, se sont



La structure 3D de l'enzyme Cas9 *(en bleu)* associée à son ARN guide *(en jaune)* et à son ADN cible *(en rouge)*, établie en 2014, permet de positionner, dans la conformation du complexe CRISPR-Cas9, les régions de l'enzyme impliquées dans son activité, ce qui facilite sa modification en vue de perfectionner l'outil sans perturber son fonctionnement de base.

créées afin d'exploiter les multiples possibilités qu'offre ce système pour cibler l'ADN des animaux et des plantes.

Avec le système CRISPR-Cas9, un moyen de transformation efficace, multiple et accessible de l'ADN *in vivo* est apparu. Il arrive à un moment où le séquençage et le décryptage des génomes apportent une foule d'informations génétiques à analyser. Leur étude, directement possible sur les cellules et les organismes avec l'enzyme Cas9, va décupler les moyens de mieux connaître le vivant et ses ressorts génétiques. Les retombées pratiques de ce nouvel outil ne devraient pas tarder ; elles suscitent déjà les questions éthiques liées à l'introduction de toute nouvelle technologie.

Dans le domaine des plantes, notamment, les modifications génétiques ciblées par l'enzyme Cas9 pourront bientôt se faire sans insertion d'ADN étranger autre que la séquence désirée dans les génomes, l'enzyme et ses ARN guides étant introduits dans la cellule puis éliminés par elle. Ces nouvelles plantes ne seront donc plus forcément des plantes transgéniques, c'est-à-dire porteuses dans leur génome d'une séquence d'ADN étrangère à leur espèce. Et elles n'auront plus que des modifications limitées et connues de leur génome, bien plus sûres que celles, chimiques ou radiologiques, obtenues jusqu'à présent par les semenciers.

Dans le domaine animal, des maladies génétiques pourraient être corrigées. À plus long terme, toute cellule et tout organisme seront susceptibles d'être modifiés en utilisant Cas9, ultime étape de la domestication du vivant engagée par notre espèce il y a plus de 10000 ans. La puissance et l'accessibilité de ce nouvel outil de manipulation génétique sont déjà en train de changer les pratiques de la recherche et ouvrent un champ d'expérimentation illimité. Une telle révolution doit s'accompagner d'un cadre législatif simple et clair pour éviter toute dérive qui pourrait porter préjudice aux individus, aux êtres vivants dans la nature ou aux sociétés. ■

BIBLIOGRAPHIE

R. BARRANGOU ET P. HORVATH, A decade of discovery: CRISPR functions and applications, *Nature Microbiology*, vol. 2, 17092, 2017.

D. COX *ET AL.*, Therapeutic genome editing: prospects and challenges, *Nature Medicine*, vol. 21, pp. 121-131, 2015.

K. BELHAJ *ET AL.*, Editing plant genomes with CRISPR/Cas9, *Curr. Opin. Biotech.*, vol. 32, pp. 76-84, 2015.

J. DOUDNA ET E. CHARPENTIER, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science*, vol. 346, 1258096, 2014.

P. HSU *ET AL.*, Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering, *Cell*, vol. 157, pp. 1262-1278, 2014.

PATRICK GAUDRAY

« La fiabilité de CRISPR-Cas9 s'améliore, mais la réflexion et le débat n'ont guère progressé »

En quelques mots, comment définiriez-vous le système CRISPR-Cas9 ?

Patrick Gaudray : Mis en évidence chez la bactérie et adapté pour qu'il soit transposable à toute espèce, le système CRISPR-Cas9 permet de modifier une ou plusieurs régions précises du génome de n'importe quelle cellule (*voir Des gènes sur mesure, par E. Charpentier, page 66*). Partout dans le monde, des équipes s'emparent de ce nouvel outil et explorent ses possibilités sur des plantes et des animaux toujours plus nombreux.

BIO EXPRESS

1951
Naissance, à Rouen

1990
Directeur de recherche au CNRS

2007
Membre du Comité consultatif national d'éthique.

JUILLET 2019
Publie *Quand la santé fait parler l'ADN… Les promesses et les enjeux éthiques d'une nouvelle révolution médicale*, Symbiose.

Récemment, cette technique a défrayé la chronique, et suscité un tollé mondial, lorsque He Jiankui, généticien à l'université des sciences de Shenzhen, en Chine, a prétendu avoir contribué à la naissance des premiers bébés au monde (des jumelles) dont le génome a été modifié grâce à CRISPR-Cas9. Il aurait fécondé une femme avec des embryons génétiquement modifiés de façon à ce que la voie moléculaire utilisée par le virus du sida pour infecter les cellules soit désactivée.

Le pionnier dans ce domaine était déjà chinois. En 2015, Junjiu Huang, de l'université Sun Yat-Sen, à Guangzhou, avait le premier utilisé CRISPR-Cas9 sur des embryons humains.

Cette technique est-elle sûre ?

Patrick Gaudray : En biologie, rien n'est sûr à 100 %. Cette technique présente des risques, comme toute technique. Même si les chercheurs perfectionnent leurs protocoles pour limiter les erreurs, il y aura toujours un risque de créer des mutations dans d'autres endroits du génome, de perturber les interactions du génome avec l'environnement ou d'altérer involontairement des fonctions biologiques. Mais si on se limite à la question « Y a-t-il un risque ? Est-il équilibré par un bénéfice attendu plus important ? », on ne va pas bien loin dans la réflexion éthique.

Lorsque Alain Fisher a lancé en 2000 la thérapie génique sur les enfants-bulles à l'hôpital Necker, il savait qu'il y avait un risque. Ce risque a été évalué par de nombreuses personnes qui ont donné des autorisations pour que les expérimentations puissent être faites, et puis il y a eu des problèmes. Sur neuf enfants traités, quatre ont eu une leucémie. Mais les problèmes ont été identifiés, et l'approche a été améliorée et étendue à d'autres maladies. Quelle est la bonne réponse dans ce cas-là ? Fallait-il ne rien tenter à cause du risque ?

Au-delà du débat bénéfices-risques, où commence vraiment la réflexion éthique sur CRISPR-Cas9 ?

Patrick Gaudray : CRISPR-Cas9 est un outil extraordinaire qui doit être utilisé, cela ne fait aucun doute. La vraie question est : dans quel contexte ? Il en est un sur lequel nous pouvons nous mettre d'accord : il faut profiter de cette technique dans la recherche fondamentale, qui permet l'acquisition de connaissances nouvelles et qui nous enrichit intellectuellement. Contrairement à certains, je ne pense pas qu'il y ait de tabous dans la connaissance. La technologie CRISPR-Cas9 permet d'accélérer et d'améliorer notre connaissance des mécanismes vivants. Les risques de la technique eux-mêmes peuvent être étudiés pour améliorer la connaissance, notamment sur son fonctionnement. Ensuite, dans certains cas, on peut envisager des applications, notamment sur l'homme. Mais là commencent les problèmes.

Dans le cas des embryons humains, il est difficile de ne pas imaginer les applications potentielles, thérapeutiques, mais aussi eugénistes. Faut-il proscrire ces recherches, possibles en Chine et aux États-Unis ?

Patrick Gaudray : Dès le départ, on a fait des procès d'intention à l'équipe de Junjiu Huang, qui a testé CRISPR-Cas9 sur des embryons humains. Son article, pourtant, n'engage pas à grand-chose. Les expériences ont été faites *in vitro*, sur des embryons non viables. Elles ont d'ailleurs montré que l'outil CRISPR-Cas9 est, dans l'utilisation faite ici, beaucoup moins performant qu'on ne le pensait. Le ciblage et la modification du gène ciblé n'ont pas été aussi efficaces qu'espéré. Le protocole était loin d'être idéal, mais en l'améliorant, on pourrait mieux comprendre ce qui se passe quand on modifie un embryon humain.

Il y avait certes une part de provocation dans cette publication, mais l'équipe de Junjiu Huang avait le mérite de vouloir faire de la recherche fondamentale. Ce n'est pas avec un procès d'intention qu'on fera avancer ni la réflexion éthique ni la science. Les barrières ne sont d'ailleurs pas forcément mises au bon endroit.

En France, l'expérimentation sur les embryons humains est interdite, mais il sera bientôt possible de transformer des cellules somatiques (non reproductrices) en cellules germinales (reproductrices) en les reprogrammant. Peut-on donc tout faire avec des cellules parce qu'elles ne sont pas, au départ, reproductrices ? La réflexion éthique doit être vigilante et pertinente, sans être un frein aux avancées scientifiques, une réflexion de valeur, utile et fondée afin que les développements technologiques ne soient pas mis en application dans n'importe quelles conditions.

Dans quels cas particuliers serait-il éthiquement acceptable de modifier des embryons humains ?

Patrick Gaudray : La réponse ne peut être que le fruit d'un débat. Est-il éthiquement admissible de modifier des embryons ? Certains, tel le comité d'éthique britannique – l'Autorité britannique sur la fécondation humaine et l'embryologie (HFEA) –, soutiennent que non. Pourtant, l'organisme a quand même émis un avis, aujourd'hui décliné dans la loi anglaise, qui permet, pour résoudre des problèmes médicaux correspondant à des maladies mitochondriales, de faire un transfert de mitochondries. Les mitochondries sont des petites structures cellulaires contenant de l'ADN. L'ADN mitochondrial de l'embryon provient intégralement de l'ovule, donc de la mère.

Pour la HFEA, quand on change l'ADN mitochondrial, on ne modifie pas génétiquement l'embryon ni le patrimoine génétique des générations futures, alors qu'objectivement c'est ce qui est fait. On ignore encore tellement de choses sur les relations fonctionnelles entre l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire ! La HFEA a considéré que le problème médical à résoudre était le plus important, mais on peut ne pas être d'accord.

En fait, dès qu'on commence à vouloir toucher au patrimoine génétique d'espèces vivantes, la question se pose. Et peut-être plus encore avec CRISPR-Cas9 qui, par exemple, permet de modifier les plantes en laissant peu ou pas de traces, contrairement à la transgenèse >

CRISPR-Cas9 est un outil extraordinaire qui doit être utilisé, cela ne fait aucun doute. La vraie question est : dans quel contexte ?

Sur CRISPR-Cas9, il faut des débats publics permanents. Arrêtons de prendre les gens pour des idiots. Ils ont tout le bagage de réflexion nécessaire pour poser de vraies questions

Avec CRISPR-Cas9, il devient possible, pour toute espèce, de modifier l'ADN d'un embryon, y compris ceux d'un humain (ici au stade quatre cellules) et, ce faisant, le patrimoine génétique de l'individu et de sa descendance.

actuellement utilisée pour produire les plantes génétiquement modifiées, où l'on introduit un ou plusieurs gènes étrangers.

En 2015, des chercheurs ont combiné, chez la mouche drosophile, l'outil CRISPR-Cas9 à une technique qui accélère la propagation, dans la descendance, de la mutation produite. Même si les modifications restaient traçables, leur accélération ne risque-t-elle pas d'altérer les écosystèmes, si elles se répandent dans la nature ?

Patrick Gaudray : Altérer, je ne sais pas, mais modifier, c'est certain. Nous le faisons depuis que nous « domestiquons » la nature. Cela interroge notre réflexion sur notre responsabilité dans l'utilisation que nous en faisons et sur les conditions dans lesquelles elle se fait.

Quel type de mesures pourrait faire avancer les choses ?

Patrick Gaudray : Il faut des débats publics permanents qui ne soient pas confisqués par des scientifiques, technologues, économistes ou financiers, ni même par ceux qui se prétendent éthiciens. Arrêtons de prendre les gens pour des idiots. Ils ont tout le bagage de réflexion nécessaire pour poser de vraies questions. Le débat public devrait d'ailleurs être appris dès l'école.

Je ne pense pas que des instances de régulation extérieures au monde scientifique ou, pire encore, internes, puissent prendre en compte l'intégralité de la réflexion nécessaire sur la place à donner à telle technologie. Lors du sommet international de bioéthique Beings 2015, il y a eu un consensus des scientifiques sur CRISPR-Cas9 pour dire que c'est un outil formidable avec lequel on ne va faire que des bonnes choses tant qu'on ne touche pas à la lignée germinale humaine. Pourtant, la situation n'est pas aussi simple. Même si on s'interdit de modifier cette lignée, rien ne certifie que des expériences ne la changeront pas quand même. Et on ne peut faire l'impasse sur les nombreux enjeux financiers et économiques de cette nouvelle technologie.

Selon vous, comment la situation évolue-t-elle aujourd'hui ?

Patrick Gaudray : Si les défauts de jeunesse de la technique CRISPR-Cas9 semblent s'estomper et que sa fiabilité s'améliore, il n'est pas évident que des modifications non intentionnelles du génome ne demeurent pas un souci majeur pour son utilisation en clinique humaine. Il faut sans doute conserver l'humilité de dire, et de savoir qu'on est encore loin de contrôler tout ce que nous faisons avec des techniques dont l'usage n'est pas stabilisé.

Néanmoins, je ne crois pas que ce soit là la question principale. En effet, ce n'est pas parce que la technique évolue et progresse, à grande vitesse quand il s'agit d'ingénierie génomique et de CRISPR-Cas9, qu'il faut oublier la permanence des questions fondamentales, éthiques en particulier. Ces questions sont des questions de sens.

Une illustration de ceci se trouve résumée dans l'aventure humaine des jumelles « conçues » par He Jiankui. Elles n'ont pas choisi de venir au monde après qu'un technoscientiste chinois a décidé de sa seule autorité de modifier leur génome, soi-disant pour les protéger d'une possible contamination par le VIH. Ce qui était techniquement possible a été réalisé…

Outre le fait que la qualité technique n'était pas au rendez-vous, ainsi que de nombreux scientifiques l'ont pointé du doigt, la justification médicale et la légitimité, sur un simple plan humain, n'ont pas été interrogées avant de commettre l'irréparable. Donc, aujourd'hui, on ne peut que constater : la technique s'est améliorée, ses applications se sont ouvertes et multipliées, mais la réflexion et le débat citoyen n'ont guère progressé… ■

PROPOS RECUEILLIS PAR MARIE-NEIGE CORDONNIER

UN

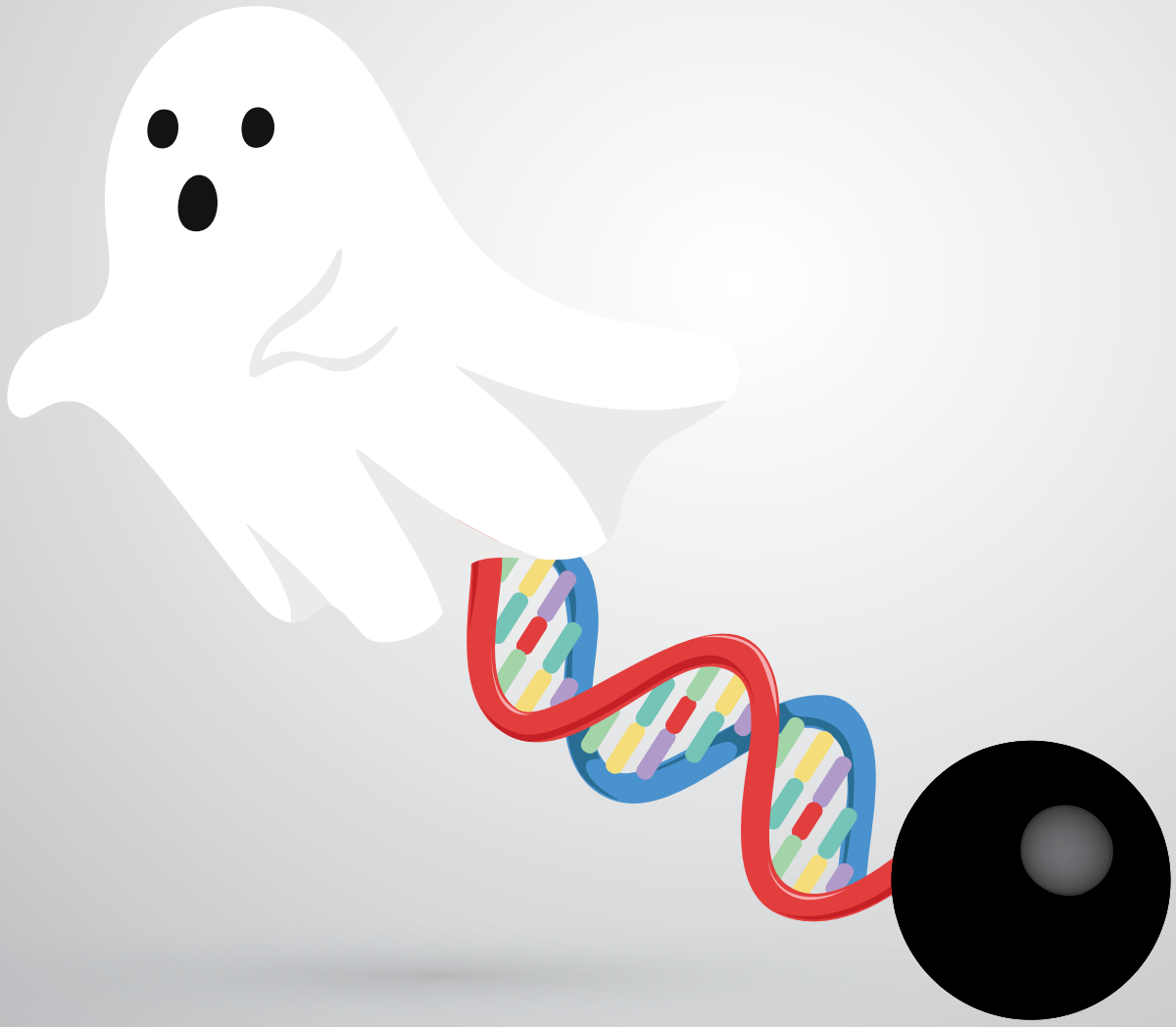
NE MEURT JAMAIS.

EN TRIANT VOS JOURNAUX, MAGAZINES, CARNETS, ENVELOPPES, PROSPECTUS ET TOUS VOS AUTRES PAPIERS, VOUS AGISSEZ POUR UN MONDE PLUS DURABLE. DONNONS ENSEMBLE UNE NOUVELLE VIE À NOS PRODUITS.

CONSIGNESDETRI.FR

CITEO

Le nouveau nom d'Eco-Emballages et Ecofolio



LES FANTÔMES DU PASSÉ

Notre ADN est une maison hantée ouverte aux quatre vents, une sorte d'auberge espagnole où cohabitent des spectres de diverses natures. Ainsi, dans un lointain passé, des virus ont abandonné leur patrimoine génétique dans celui de notre espèce, et y survivent en mode « zombie ». Ne les craignez pas, nous leur devons étonnamment beaucoup ! Autres spectres, les empreintes des rencontres de nos ancêtres avec des cousins d'autres espèces. Certaines sont connues, comme les Néandertaliens, d'autres, inconnues dans le registre fossile, ne sont révélées que par l'intelligence artificielle. Une chose est sûre, il y a foule dans le noyau de nos cellules.

L'ESSENTIEL

- Plus de 40% de notre ADN est constitué d'éléments génétiques mobiles, des transposons, contre seulement 3% pour les parties codantes de nos gènes.
- Parmi ces transposons, dont certains sont les vestiges d'anciens virus, beaucoup se multiplient et se dispersent selon un mécanisme de «copier-coller».
- Ce faisant, ils modifient en profondeur le fonctionnement des gènes et créent de nouveaux réseaux de régulation génique.
- Les conséquences sont parfois délétères, mais c'est aussi à de tels événements que l'on doit l'apparition de l'immunité innée, du placenta, de la plasticité synaptique...

L'AUTEUR

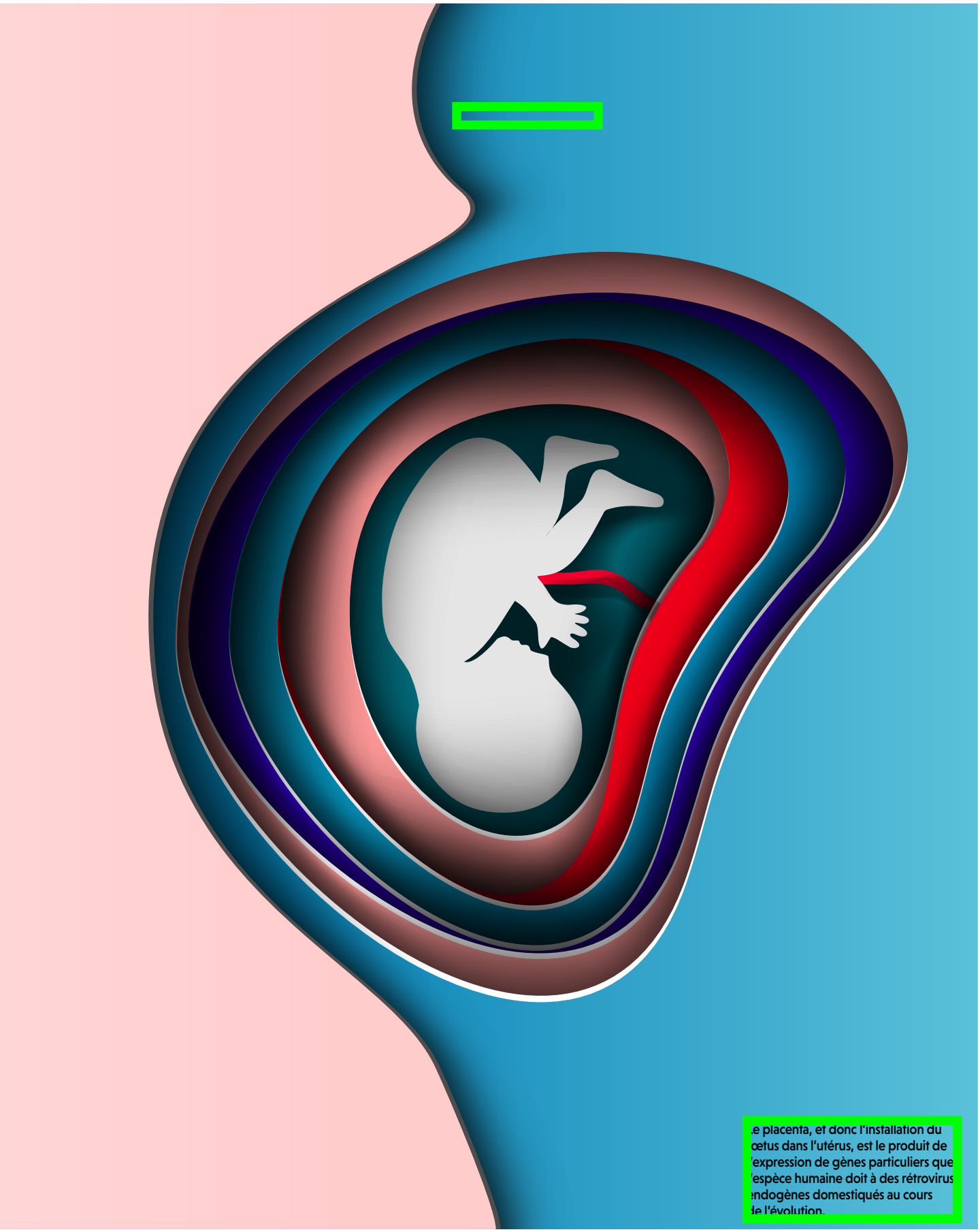
GAEL CRISTOFARI dirige l'équipe Rétrotransposons et plasticité du génome, à l'Ircan (CNRS Inserm, université Côte d'Azur), à Nice.

Des architectes du génome venus du passé

Vestiges des temps anciens, les rétrotransposons sont des fragments d'ADN mobiles, parfois d'origine virale. Ces « gènes sauteurs » apportent une plasticité inouïe aux génomes des êtres vivants, bien au-delà des simples mutations.

Le 14 avril 2003, était annoncé l'achèvement du projet génome humain: on disposait enfin du séquençage complet de l'ADN de notre espèce. À la joie de l'exploit accompli succéda bien vite l'incompréhension: la partie codante des gènes (les exons), celle qui est traduite en protéines représente seulement quelques pourcents de notre ADN. En quoi consiste le reste de notre génome? La vaste majorité de nos chromosomes est en fait constituée de séquences hautement répétées et dispersées: des transposons. Nos chromosomes sont un océan de tels transposons où émergent quelques îlots d'exons perdus.

Ces transposons, aussi surnommés éléments génétiques mobiles, éléments transposables ou gènes sauteurs, sont des fragments d'ADN capables de se répliquer et de se disperser dans les chromosomes, grâce à une machinerie moléculaire spécialisée, souvent codée par l'élément lui-même. Quel est leur rôle? Vestiges d'un passé pouvant être lointain, parfois en franchissant les barrières interespèces, ils ont acquis des fonctions pour certaines essentielles, par exemple en rendant possible la formation du placenta. Cependant, il arrive aussi que les transposons sèment le trouble dans nos cellules



Le placenta, et donc l'installation du fœtus dans l'utérus, est le produit de l'expression de gènes particuliers que l'espèce humaine doit à des rétrovirus endogènes domestiqués au cours de l'évolution.

et y déclenchent des processus pathologiques, notamment cancéreux.

« COUPER-COLLER » OU « COPIER-COLLER » ?

On distingue deux grandes familles de transposons (*voir la figure ci-contre*) selon leur mode de fonctionnement, soit « couper-coller », soit « copier-coller ». Les premiers sont capables de s'exciser sous forme d'ADN, et de se réinsérer ailleurs dans le génome. Ils composent la famille des transposons à ADN, souvent simplement nommés transposons.

L'autre famille, celle des « copier-coller », est la plus abondante chez les humains. Un élément du génome est d'abord transcrit en ARN, puis cet ARN est converti en ADN et intégré ailleurs dans le génome. On parle alors de rétrotransposons. Une enzyme clé de ce processus est la transcriptase inverse qui recopie un ARN sous forme d'ADN. Cette enzyme est partagée avec les rétrovirus, comme le VIH, dont ils sont sans doute les ancêtres. D'ailleurs, la distinction entre rétrotransposons et rétrovirus est parfois floue : certains rétrotransposons ont pris leur indépendance vis-à-vis de leur hôte originel après avoir acquis un gène d'enveloppe et sont devenus des rétrovirus. Inversement, certains rétrovirus ont infecté la lignée germinale de leur hôte (les cellules sexuelles) et se comportent désormais comme des rétrotransposons, transmis d'une génération à l'autre.

Malgré leur abondance, seule une petite fraction des rétrotransposons peut se répliquer chez les humains modernes. La plupart sont des reliques d'événements anciens, certains ayant eu lieu au cours de l'évolution des primates ou des mammifères, ou encore plus anciens, lors de l'apparition des vertébrés. S'ils ont perdu depuis leur pouvoir réplicatif au cours de l'évolution, des mutations les modifiant petit à petit, certains ont acquis d'autres fonctions, nous y reviendrons.

Une seule sous-famille est toujours hautement active dans notre génome : les rétrotransposons LINE-1 (pour *Long interspersed element 1*) ou L1, qui n'ont pas d'origine virale. Ils assistent par ailleurs la réplication (on parle de rétrotransposition) d'autres éléments transposables qui ne codent pas de transcriptase inverse, comme les séquences Alu ou SVA. Cependant, parmi les centaines de milliers de copies d'éléments L1 de notre génome, seule une centaine est en mesure de générer de nouvelles copies. Ces L1 sont tous caractéristiques des humains, nos proches cousins, chimpanzés et gorilles, ayant leur propre famille d'éléments transposables actifs.

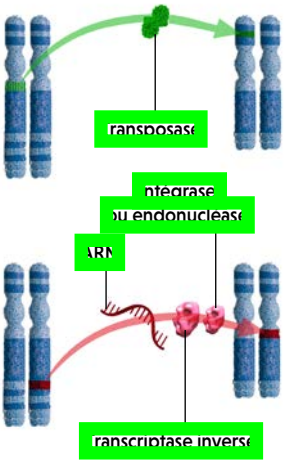
Depuis le séquençage initial du génome humain, qui portait sur un très petit nombre d'individus, pour établir une carte de référence, les génomes de milliers d'individus ont été séquencés à travers le monde entier. Bien que

La plupart des rétrotransposons actifs chez les humains modernes sont des reliques d'événements anciens

similaires, ils diffèrent tous de façon plus ou moins importante. Ces variations génétiques sont de simples modifications de nucléotides, mais aussi parfois des changements de plus grande échelle, comme de larges délétions ou insertions, notamment d'éléments transposables. Ainsi deux individus se distinguent en moyenne en environ 300 positions chromosomiques pour ce qui concerne la présence ou l'absence d'un élément L1. En tenant compte de l'ensemble des éléments transposables, cela représente pour chaque individu environ 1 200 variants, soit 700 000 paires de bases.

Les conséquences sur l'expression des gènes sont importantes. En effet, l'une des propriétés remarquables des éléments transposables est de contenir des séquences fonctionnelles régulatrices de l'expression de leurs propres gènes utilisées lors de leur réplication. Ils attirent également toute une machinerie épigénétique (*voir l'entretien d'E. Heard et de V. Colot, page 52*) qui conduit à leur répression. Dès lors, leur insertion dans ou près d'un gène se traduit parfois en l'inactivation de ce dernier. Les conséquences peuvent être plus subtiles : modification du niveau d'expression du gène, perturbation du profil spatiotemporel de son expression, voire création de nouvelles formes de gènes ou d'une dépendance à des facteurs environnementaux.

Le programme transversal « variabilité génomique » coordonné par l'Inserm est un consortium d'une douzaine de laboratoires français qui vient de démarrer. Ce projet qui s'appuie sur le séquençage complet du génome de 4 000 individus dans toute la France vise à comprendre le rôle joué par les gènes et leurs variants sur le développement des pathologies. Il comprend un volet, piloté par notre équipe, sur la diversité génétique due aux éléments transposables. On espère qu'il nous éclairera sur la prédisposition génétique à



« Couper-coller » ou « copier-coller » ? Les transposons à ADN *(en haut)* fonctionnent selon le premier mode : le fragment d'ADN se déplace et s'insère ailleurs dans le génome grâce à une enzyme, la transposase. Les rétrotransposons *(en bas)* sont quant à eux d'abord copiés en un ARN (l'ADN initial reste en place), celui-ci étant ensuite transcrit par une transcriptase inverse en un nouvel ADN. Ce dernier est enfin inséré dans un chromosome.

certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, neurologiques ou cancéreuses.

À la fin des années 1980, Haig Kazazian, à l'université John Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, étudiait les mutations responsables de l'hémophilie. Il a découvert des insertions d'éléments L1 dans la région codant du gène du facteur VIII (un acteur de la coagulation), chez des patients hémophiles. Aucun des parents ne possédait ces insertions.

Cette observation était remarquable à plus d'un titre: non seulement elle démontrait qu'il existait bien des éléments transposables actifs chez les humains, mais aussi qu'ils pouvaient conduire à des maladies génétiques. On sait aujourd'hui que ces insertions héritables peuvent se produire dans les cellules sexuelles, spermatozoïdes et ovules, des parents. On estime que un nouveau-né sur 15 pourrait être doté d'un nouveau rétrotransposon inséré. Heureusement, toutes ces nouvelles insertions ne provoquent pas systématiquement des maladies génétiques!

DES MOSAÏQUES GÉNÉTIQUES

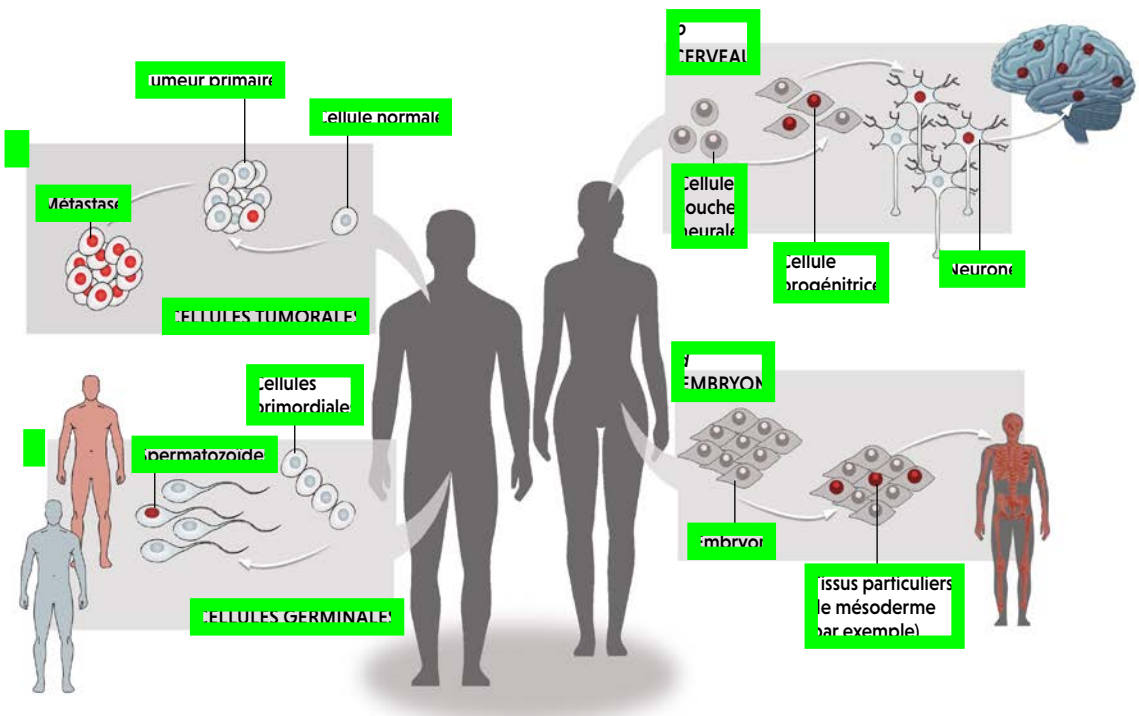
Les travaux de Haig Kazazian, et plus récemment, ceux que nous avons menés avec l'équipe de Jose-Luis Garcia-Perez, à l'université d'Édimbourg, montrent que le processus de rétrotransposition peut aussi avoir lieu lors des premières étapes du développement embryonnaire. Ainsi, certaines cellules de l'organisme ou du placenta sont le siège d'insertions et d'autres non. Beaucoup d'entre nous sommes des chimères génétiques. Les insertions embryonnaires deviennent héréditaires si elles ont lieu avant la différenciation des cellules à l'origine des cellules sexuelles (ovules et spermatozoïdes).

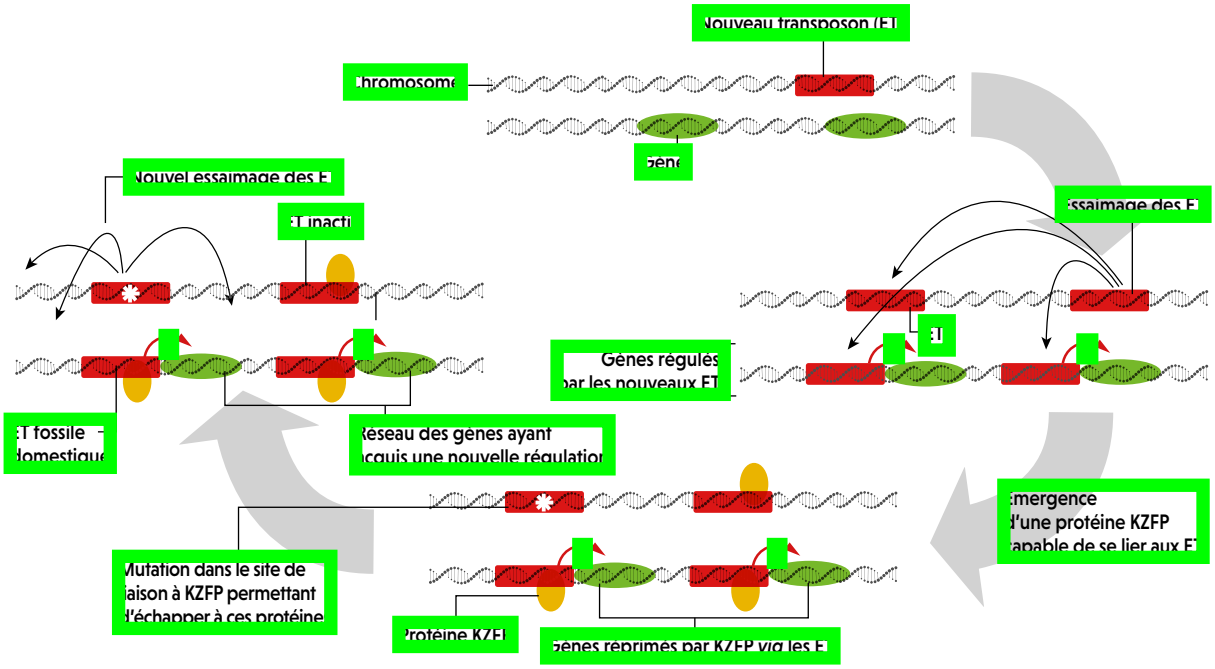
Cette mosaïque génétique peut survenir plus tardivement, lors du développement embryonnaire, ou même chez l'adulte! Dans la plupart des tissus adultes, les rétrotransposons L1 sont réprimés par une multitude de mécanismes cellulaires qui bloquent leur expression et leur réplication. Il existe cependant des exceptions notables. Les travaux d'Alysson Muotri et Fred Gage, au Salk Institute, à San Diego, ont montré que les rétrotransposons sont réactivés dans le cerveau chez l'être humain et les rongeurs. Depuis leur découverte initiale en 2005, nous ne savons toujours pas quelles sont les conséquences de ce phénomène: est-ce un processus normal, voire important pour les fonctions cérébrales ou la complexité de notre cerveau? Une suractivité des rétrotransposons peut-elle être à l'origine de maladies neurologiques ou neurodégénératives, telles que la schizophrénie ou la maladie de Parkinson? Ces questions ont ouvert un champ de recherche très intense.

Le laboratoire de Fred Gage a récemment révélé, chez la souris, que l'accumulation de nouvelles copies de L1 pouvait être influencée par les premières expériences de la vie, reliant ainsi environnement et altérations génétiques dans le cerveau. Les rétrotransposons L1 sont également fréquemment réactivés dans les tumeurs humaines. Le groupe de Kathleen Burns, à l'université John Hopkins, a détecté la machinerie de rétrotransposition dans près de la moitié des tumeurs épithéliales. De nombreux laboratoires à travers le monde ont repéré de nouvelles insertions de L1 dans les tumeurs, mais leur absence dans les tissus normaux environnants.

Plus récemment, une large étude du Consortium international sur la génomique du

Les déplacements de transposons *(en rouge)* ont diverses conséquences selon l'endroit et le moment où ils adviennent. Dans une tumeur cancéreuse *(a)*, des cellules peuvent devenir plus agressives et plus à même de déclencher des métastases. Dans les cellules souches des neurones *(b)*, le cerveau devient une mosaïque où les cellules n'ont pas un génome identique. Dans les cellules à l'origine des gamètes *(c)*, les individus qui en naîtront porteront des variations génétiques distinctes. Dans un tissu embryonnaire *(d)*, comme le mésoderme, le corps entier devient une mosaïque, les organes issus du tissu en question, par exemple le squelette, étant génétiquement différent des autres.





cancer, menée par José Tubio et Peter Campbell, a prouvé que la réactivation des rétrotransposons pouvait conduire à un large éventail d'altérations chromosomiques, notamment dans les cancers du tube digestif (cavité orale, œsophage, estomac et colon) ou du poumon. Les généticiens ont identifié des milliers d'insertions, mais aussi des inversions, des translocations ou de larges délétions jusqu'à plusieurs millions de paires de bases, associées aux insertions.

Qu'en est-il du volet épigénétique? Les modifications chimiques de l'ADN et des histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, jouent un rôle important dans la régulation des gènes, et dans la répression des rétrotransposons. Ce profil épigénétique est profondément altéré dans les cellules cancéreuses. Aussi, l'idée qui a longtemps prévalu était que ces altérations étaient suffisantes pour massivement réactiver les rétrotransposons L1, dont la centaine qui code toujours une machinerie fonctionnelle.

Cette hypothèse était néanmoins difficile à tester pour deux raisons. D'abord, la séquence des rétrotransposons est quasi identique. Ensuite, leur position dans le génome varie énormément. Dans ces conditions, comment savoir si, dans les cellules tumorales, la majorité des L1 est réactivée, ou si seulement un petit nombre de copies, voire une seule, s'exprime, conduisant à de nouvelles insertions?

L'association de plusieurs approches innovantes de séquençage et de bioinformatique par notre équipe, ainsi que celles de Peter Campbell, à l'institut Sanger à Cambridge, et de Scott Devine, à l'université du Maryland, a permis de trancher: seule une poignée de copies de L1 est active dans un type cellulaire ou un tissu donné. Certaines de ces copies sont polymorphiques dans la population: présentes seulement chez certains individus, elles peuvent représenter des facteurs de prédisposition au cancer dans le tissu où elles sont actives. Autrement dit, nous ne sommes pas tous égaux vis-à-vis des rétrotransposons et de leurs effets potentiellement mutagènes.

DES INSERTIONS ALÉATOIRES... OU PRESQUE

Reste une question essentielle: les éléments transposables s'insèrent-ils de façon totalement aléatoire dans le génome, ou bien ciblent-ils des régions particulières? L'étude d'organismes modèles et des rétrovirus a mis en lumière la diversité des stratégies adoptées: certains éléments transposables privilégient les régions les plus accessibles des chromosomes, d'autres des régions particulièrement compactes du génome. Certains préfèrent les gènes, d'autres les évitent.

Si on considère le génome comme un écosystème où les éléments transposables occupent toutes les niches possibles, qu'en est-il des rétrotransposons L1? Deux études publiées simultanément, par notre équipe et celle de John Moran, à l'université du Michigan, montrent que les L1 ne s'insèrent pas de façon homogène dans notre ADN. Néanmoins, ils ne sont guère influencés par l'état de condensation de la chromatine ou par la présence des gènes.

Le principal facteur qui guide leur intégration est la présence d'un très court motif (une suite de bases dans l'ADN) reconnu par les enzymes codées par l'élément L1 et guidant la rétrotransposition. Ce motif n'est pas réparti de la même façon dans toutes les régions chromosomiques, ni entre les deux brins de la double hélice d'ADN. En quoi ces résultats

Les déplacements des transposons (ET) bousculent la régulation de plusieurs gènes grâce au recrutement de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (*KZFP, en orange*) qui reconnaissent les ET. Au terme d'un processus impliquant des mutations, ces protéines KZFP en viennent à contrôler l'expression de certains gènes à côté desquels des ET se sont installés, ce qui n'était pas le cas auparavant.

sont-ils importants? En comparant les régions où un L1 peut s'insérer et celles où on le retrouve au cours de l'évolution d'une population, on repère, en négatif, les régions dans lesquelles l'insertion d'un rétrotransposon peut être dommageable. Inversement, l'enrichissement d'insertions dans une région, par exemple dans une tumeur, peut mettre en lumière celles qui contribuent à la croissance tumorale.

Nous avons beaucoup insisté sur les effets mutagènes des rétrotransposons, à travers leurs insertions dans le génome. L'étude du syndrome d'Aicardi-Goutières, notamment par les équipes de Daniel Stetson, à l'université de Washington, et d'Alysson Muotri, à l'université de Californie, à San Diego, a ouvert de nouvelles perspectives. Les patients atteints de cette maladie génétique rare présentent des symptômes inflammatoires, et des désordres neurologiques et développementaux importants, notamment dans le cerveau.

Cet ensemble de symptômes évoque une infection virale congénitale, mais aucun virus connu n'a été détecté. La réponse inflammatoire semble être initiée par la production d'ADN complémentaire des rétrotransposons L1 et leur accumulation dans le cytoplasme des cellules. On ignore comment ces molécules d'ADN quittent le noyau où la rétrotransposition a normalement lieu au plus près des chromosomes.

Le génome peut être considéré comme un écosystème où les transposons occupent toutes les niches

Etonnamment, lors de la sénescence cellulaire, c'est-à-dire la perte de la faculté proliférative des cellules au cours du vieillissement, un phénomène similaire semble se produire! La chromatine et les autres marques épigénétiques sont profondément remodelées, les rétrotransposons L1 sont réactivés, sans que l'on détecte d'insertions: leur ADN complémentaire s'accumule dans le cytoplasme et active la réponse inflammatoire liée à l'interféron.

Cette réponse inflammatoire, à la source de nombreuses pathologies associées au vieillissement, est abolie lorsque les cellules – ou les souris – sont traitées avec des inhibiteurs de transcriptase inverse, utilisés contre le VIH. Cette découverte de l'équipe de John Sedivy, de l'université de Brown, suggère que les rétrotransposons seraient directement impliqués dans le vieillissement, et qu'il serait possible de limiter leurs effets délétères à travers des approches pharmacologiques.

DE NOUVEAUX RESEAUX DE GENES

Nous l'avons dit, les éléments transposables transportent avec eux de nombreuses séquences régulatrices de l'expression des gènes, qu'ils utilisent pour leur propre compte, et qui peuvent agir à distance. Ces séquences sont donc redistribuées dans le génome lors de la migration des éléments transposables avec des effets divers lorsqu'ils s'insèrent près ou dans un gène.

L'hypothèse est ancienne: Barbara McClintock, prix Nobel de médecine en 1983 pour justement la découverte des transposons dans les années 1950, a suggéré très tôt qu'ils pouvaient contrôler les gènes. Roy Britten et Eric Davidson dans les années 1970, allèrent plus loin en imaginant que les transposons disperseraient ces modules de régulation et créeraient de nouveaux réseaux géniques, permettant une évolution et une adaptation rapide à un environnement changeant. Les exemples sont nombreux à travers les règnes végétal ou animal.

Par exemple, l'insertion de rétrotransposons en amont d'un gène impliqué dans la régulation de la biosynthèse des anthocyanines, un pigment, dans le génome de l'orange qui a conduit à l'émergence des oranges sanguines, un caractère sensible au froid.

Ou encore le changement de couleur de la phalène du bouleau, un papillon de nuit. Ce dernier existe sous une forme pâle, qui se fond avec la couleur des écorces recouvertes de lichens. Or, au début du XIX[e] siècle, l'insertion d'un élément transposable dans un gène lié à la pigmentation chez certaines phalènes les a rendues plus sombres. À la même époque, en pleine révolution industrielle, les troncs noircissaient à cause de la pollution atmosphérique. La forme sombre devint alors plus appropriée pour se camoufler des prédateurs, les oiseaux, et remplaça quasiment entièrement la forme claire en quelques années!

Chez les humains, l'équipe de Cédric Feschotte, alors à l'université de l'Utah, a identifié une famille de rétrovirus endogènes (MER41), qui a envahi le génome des primates il y a 45 à 60 millions d'années, et y est désormais figée. Ces éléments contrôlent en partie la réponse antivirale innée, car elle a dispersé

plusieurs centaines de motifs d'ADN capables d'activer les gènes proches en réponse à l'interféron gamma, une protéine intervenant dans le contrôle des cellules du système immunitaire.

De façon similaire, le groupe de Joanna Wysocka, à l'université de Stanford, a découvert qu'un sous-groupe de séquences dérivées du rétrovirus endogène HERVK, qui n'existe que chez les primates hominoïdes, humain compris, contrôle sur de longues distances chromosomiques l'activité de centaines de gènes actifs dans les cellules embryonnaires.

INDISPENSABLES DOIGTS DE ZINC

Cette interdépendance entre les éléments transposables et le génome qui les abrite a été profondément renforcée, chez les vertébrés, par l'expansion et la diversification remarquables d'une famille de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (KZFP). On en compte entre 200 et 400 chez les mammifères. Ces protéines s'associent à l'ADN de façon très spécifique : chaque protéine reconnaît un court motif d'ADN unique et induit un changement d'état de la chromatine environnante, conduisant à une répression de la transcription des gènes qu'elle contient. Or une large fraction de ces KZFP cible directement les éléments transposables.

En conséquence, la prolifération de ces transposons est contenue et l'expression des gènes environnants régulée. Le scénario proposé récemment par Didier Trono, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, se résume ainsi : les protéines KZFP contrôlent l'expression de gènes importants pour le développement embryonnaire ou neural. Occasionnellement, ils sont réquisitionnés pour réprimer une famille particulière d'éléments transposables, dans ces tissus. Ces transposons se multiplient et se dispersent dans le génome, apportant de nouveaux sites de liaison de KZFP près de nouveaux gènes. À plus ou moins long terme, le processus s'éteint, car, d'une part, il est bloqué par les KZFP et, d'autre part, chacune des copies accumule des mutations qui l'inactivent. Néanmoins, les motifs de liaison des KZFP ont été disséminés et sont à présent à même de réguler de nouveaux gènes (*voir la figure page 84*). Si ces innovations apportent un avantage sélectif quelconque, l'élément transposable qui porte le motif sera progressivement sélectionné, voire fixé dans la population humaine. En somme, la relation entre les transposons et le génome contribue largement à l'évolution des réseaux de régulation des gènes.

Les éléments transposables apportent une plasticité inouïe aux génomes des êtres vivants, bien au-delà des simples mutations de l'ADN. Leur machinerie enzymatique et leurs constituants structuraux ont également été une source d'innovation remarquable qui a conduit à l'apparition de fonctions physiologiques essentielles.

L'un des exemples les plus frappants est l'apparition de l'immunité acquise chez les vertébrés, fondée sur la diversification des anticorps. En effet, lors du développement du système immunitaire, certains modules dans les gènes de ces anticorps sont réarrangés pour aboutir, par des jeux de combinatoire, à un très grand nombre d'anticorps possibles. De la sorte, nous pourrons faire face à l'extrême diversité des agents pathogènes qui nous entourent. Or David Schatz, à l'université Yale, l'a montré, les enzymes qui initient cette réaction, RAG1 et RAG2, dérivent d'un transposon à ADN, nommé protoRAG. Notre système immunitaire est ainsi le fruit de la domestication d'un élément transposable !

ET LE PLACENTA FUT

Plus récemment dans l'histoire évolutive, l'invention du placenta (qui relie la mère à l'embryon) chez les mammifères (justement dits placentaires) est directement liée à l'infection des cellules sexuelles ou embryonnaires par des rétrovirus qui ont été détournés. En effet, tous les rétrovirus portent à leur surface des protéines d'enveloppe permettant la fusion des membranes cellulaires et virales, première étape de l'infection. Ces protéines influent parfois sur l'action du système immunitaire. Et si aucun de ces rétrovirus n'est capable aujourd'hui de se répliquer et d'infecter un individu, deux gènes de protéines de l'enveloppe, les syncytines, sont toujours fonctionnels et ont un rôle physiologique essentiel.

En effet, les syncytines, exprimées à la surface des cellules du trophoblaste, la partie de l'embryon qui contribuera à former le placenta, conduisent à la fusion de ces cellules, une étape clé de la placentation. Elles contribueraient aussi à la tolérance immunologique de la mère envers l'enfant, évitant un rejet. De plus, le groupe de Thierry Heidmann, à l'institut Gustave-Roussy, a montré que la domestication des enveloppes de rétrovirus endogènes a eu lieu de nombreuses fois de façon indépendante au cours de l'évolution des mammifères.

Enfin, dernier exemple, le gène *Arc*, impliqué dans la plasticité synaptique, dérive d'un rétrotransposon qui s'est inséré dans le génome de l'ancêtre commun des vertébrés terrestres, les tétrapodes.

Ainsi, outre leur rôle central dans l'expression des gènes, les éléments transposables ont contribué à l'émergence de fonctions physiologiques aussi essentielles que notre immunité, notre reproduction ou notre fonctionnement cérébral. Étant donné qu'ils constituent plus de la moitié de notre génome, même si une infime portion a été domestiquée, il est probable que bien d'autres exemples restent à découvrir. Notre amour-propre devrait-il en souffrir, nous devons beaucoup à des gènes souvent qualifiés d'égoïstes. ■

BIBLIOGRAPHIE

T. SULTANA *ET AL.*, The Landscape of L1 Retrotransposons in the Human Genome Is Shaped by Pre-insertion Sequence Biases and Post-insertion Selection, *Mol. Cell*, vol. 74, pp. 555-570, 2019.

M. DE CECCO *ET AL.*, L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation, *Nature*, vol. 566, pp. 73-78, 2019.

Y. ZHANG *ET AL.*, Transposon molecular domestication and the evolution of the RAG recombinase, *Nature*, vol. 569, pp. 79-84, 2019.

E. PASTUZYN *ET AL.*, The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer, *Cell*, vol. 173, p. 275, 2018.

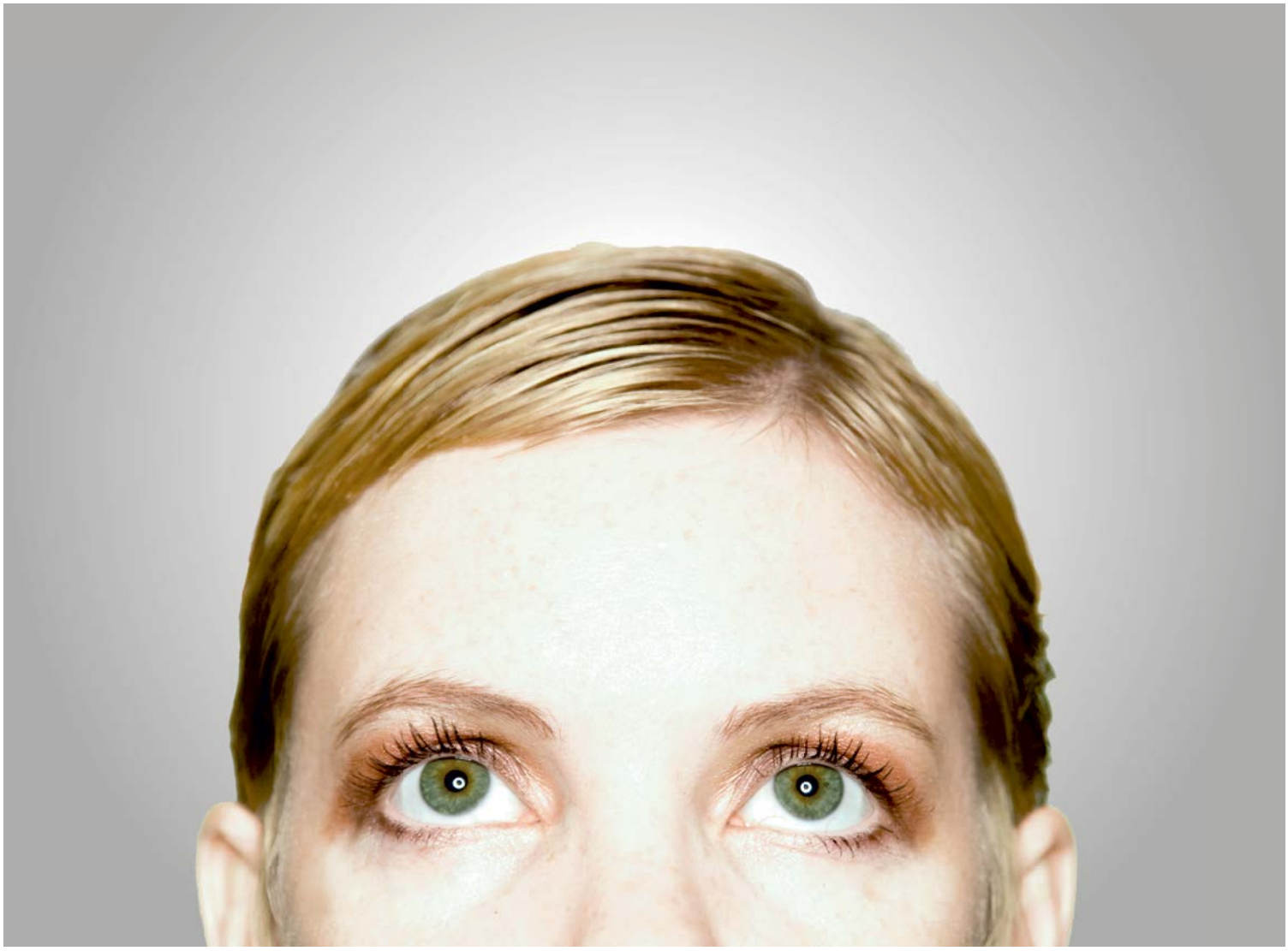
H. KAZAZIAN ET J. MORAN, Mobile DNA in Health and Disease, *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, pp. 361-370, 2017.

E. CHUONG *ET AL.*, Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 18, pp. 71-86, 2017.

T. SULTANA *ET AL.*, Integration site selection by retroviruses and transposable elements in eukaryotes, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 18, pp. 292-308, 2017.

AcademiaNet

La base de données qui rassemble toutes les femmes scientifiques de renommée internationale



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par
- Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch Stiftung

Spektrum DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org

L'ESSENTIEL

- L'espèce humaine partage son histoire avec les microorganismes qui l'ont accompagnée depuis son apparition.
- En analysant le génome de ces bactéries, notamment celle du microbiote intestinal, on peut retracer certaines des grandes étapes de cette histoire commune.
- Par exemple, la bactérie *Helicobacter pylori* aide à reconstituer les grandes migrations humaines depuis la sortie d'Afrique.
- On identifie également les conditions dans lesquelles certaines maladies peuvent apparaître.

L'AUTRICE

TARA SMITH est professeure d'épidémiologie à l'université d'État de Kent, dans l'Ohio, aux États-Unis.

L'humanité racontée par ses microbes

Parce qu'ils ont accompagné les êtres humains tout au long de leur évolution, les microorganismes constituent des archives qui éclairent notre passé, mais aussi notre futur

D

Cet article a d'abord été publié en anglais par *Quanta Magazine*, une publication en ligne indépendante soutenue par la Simons Foundation afin de favoriser la diffusion des sciences : http://bit.ly/QM-Bact-hist

ù nous venons-nous? La question hante l'humanité depuis la nuit des temps. Pour y répondre, les voies sont multiples. Individuellement, nous parcourons notre arbre généalogique à la recherche d'ancêtres oubliés. À l'échelle collective, les scientifiques explorent des données d'un large éventail de sources, des fossiles jusqu'aux séquences de génomes actuels. Ils espèrent y trouver l'origine de l'humanité et comprendre comment nous sommes devenus l'espèce que nous sommes aujourd'hui.

Ces dix dernières années, la chute des coûts du séquençage a révolutionné la génétique. La plupart des travaux menés sur le génome se sont concentrés sur la santé, et notamment les facteurs de risque de développer telle ou telle maladie. Mais nous pouvons aussi utiliser ces formidables nouveaux outils pour retracer l'histoire de l'humanité. Nos propres gènes ne peuvent pas livrer l'histoire complète des voyages et des migrations entreprises par notre espèce, mais nous avons un second génome bien plus « bavard »...

LA PISTE DU SYMBIOTE EXTRÊME

Ces dernières années, les chercheurs se sont intéressés au génome de notre microbiote, c'est-à-dire l'ensemble de tous les microorganismes qui vivent à l'intérieur et à l'extérieur de notre corps. Ces microbes jouent un rôle essentiel dans notre digestion, nos défenses immunitaires, la production de vitamines... La flore intestinale est « un monde au sein d'un monde » ; des bactéries qui ont évolué avec nous, leur hôte, tandis que nos lointains ancêtres humains allaient de lieu de vie en lieu de vie, mangeaient de nouveaux aliments et rencontraient de nouveaux animaux dans de nouveaux environnements. À cet égard, notre microbiome (l'ensemble du matériel génétique de notre microbiote) est une archive de ces histoires anciennes.

Nous pouvons glaner des informations sur l'histoire des humains de plusieurs façons. L'une d'elles consiste à s'intéresser aux parties de nos propres cellules qui sont, par essence, microbiennes : nos mitochondries. Ces organites peuvent être considérés comme des « symbiotes extrêmes » : ils sont les vestiges de microorganismes ayant un jour vécu librement, et désormais intégrés à toutes les cellules eucaryotes complexes où elles produisent de l'énergie et régulent le métabolisme.

De ces temps lointains, les mitochondries conservent leur propre ADN, distinct de celui du noyau cellulaire. Pour de nombreux sujets de recherche, l'ADN mitochondrial est plus approprié que l'ADN nucléaire. Contrairement à ce dernier, il n'est pas le fruit d'un mélange de matériels génétiques transmis par les parents. En effet, l'ADN mitochondrial est quasi exclusivement transmis par l'ovule et donc transmis de génération en génération par la lignée maternelle : il s'agit davantage d'une sorte de clone de celui de votre mère (et de sa mère, et de la mère de sa mère...).

Autre différence notable : les cellules eucaryotes n'ont qu'une seule copie de leur ADN nucléaire, mais elles sont dotées de plusieurs mitochondries et par conséquent de multiples copies du génome mitochondrial. Enfin, comme le génome mitochondrial est plus petit que celui du noyau (37 gènes contre 23 000 dans le noyau chez les humains), il est plus simple à analyser.

Dans les années 1980, l'analyse de l'ADN mitochondrial a permis de remonter à un ancêtre maternel commun, la « mère de l'humanité », vivant il y a 100 000 à 200 000 ans en Afrique. Aujourd'hui largement acceptée, cette découverte n'en a pas moins fait l'objet de controverses à l'époque, puisque certains biologistes et anthropologues pensaient que

L'ANALYSE DE L'ADN MITOCHONDRIAL A PERMIS DE REMONTER À UN ANCÊTRE MATERNEL COMMUN, LA « MÈRE DE L'HUMANITÉ »

Helicobacter pylori, un compagnon de route de longue date pour l'humanité, pour le meilleur et parfois pour le pire.

es humains modernes évoluaient collectivement à partir de plusieurs populations archaïques distinctes mais interfécondes de l'Ancien Monde (c'était l'hypothèse de « l'origine multirégionale »).

Les microbes que nous hébergeons peuvent nous aider à élucider les allers et venues ancestraux de l'humanité, puisqu'ils sont, eux aussi, transmis au sein des familles et ont longtemps été associés aux populations humaines. *Helicobacter pylori* est un bon exemple.

ES VOYAGES D'HELICOBACTER

Cette bactérie de l'estomac déclenche parfois des ulcères et des cancers gastriques, mais elle est présente sans entraîner de symptômes chez de nombreux individus. *Helicobacter pylori* est transmise probablement par la salive ou par contact avec les matières fécales, et peut-être par de l'eau et des aliments contaminés. D'autres espèces d'*Helicobacter* colonisent les intestins de mammifères, ce qui suggère une longue coévolution entre ces bactéries, les humains et d'autres espèces proches. Par le passé, *Helicobacter pylori* a vraisemblablement colonisé une très grande quantité d'humains, mais sa prévalence a diminué dans de nombreux pays ce dernier siècle grâce aux progrès sanitaires et hygiéniques.

Ces quinze dernières années, des études ont examiné l'évolution d'*Helicobacter pylori* en collectant et en séquençant des souches issues d'individus du monde entier. Les chercheurs ont découvert que les souches venues d'Afrique présentent la plus grande diversité génétique (de la même manière que les populations humaines d'Afrique de l'Est montrent une très grande diversité génétique), et qu'il était possible de retracer les migrations humaines hors du continent et autour du monde en examinant la constitution génétique de cette bactérie.

Les analyses génomiques ont aussi montré que la bactérie avait coévolué avec les humains pendant 60 000 ans – environ depuis que l'homme moderne a commencé à migrer hors d'Afrique, transportant avec lui *Helicobacter pylori* et d'autres bactéries. Le génome d'*Helicobacter pylori* est donc un allié pour mieux comprendre l'histoire évolutive de certaines populations humaines.

Pourquoi faire cela alors que nous pourrions nous tourner vers les ossements et les génomes humains pour obtenir ces informations ? D'abord, parce que la fiabilité d'une hypothèse est renforcée lorsque les données génomiques de deux organismes distincts racontent la même histoire, en particulier pour deux organismes aussi différents qu'un humain et une bactérie. De plus, il arrive que les génomes se complètent ; l'un apportant des informations inaccessibles à partir de l'autre. Par exemple, en 2004, des données issues des génomes d'*Helicobacter pylori* ont distingué deux communautés ethniques dans la région du Ladakh, en Inde, alors que les marqueurs génétiques humains disponibles à l'époque ne le permettaient pas.

Aujourd'hui, plutôt que d'examiner une seule variété de microbes, il pourrait être utile de s'intéresser à leur ensemble, afin de mieux comprendre le passé de notre espèce et peut-être son avenir. L'idée d'holobionte (un hôte et tous ses microorganismes associés, étudiés comme un seul hologénome) prend peu à peu forme à mesure que nous approfondissons nos connaissances sur les milliers d'espèces microbiennes qui vivent dans et sur notre corps.

BIEN DIGERER LES ALGUES

Mais notre microbiote ne se contente pas de refléter l'évolution humaine – il l'affecte également. À travers les microorganismes auxquels nous sommes associés, nous acquérons parfois des capacités nouvelles et bénéfiques. Par exemple, une étude de 2010 a révélé que de nombreux individus vivant au Japon possédaient un gène, dans des microbes de leurs intestins, permettant de dégrader les glucides issus des algues plus efficacement. Ce même gène est absent des intestins des populations d'Amérique du Nord où, contrairement au Japon, les algues ne sont pas un aliment de base.

Ce gène pourrait avoir été acquis par une bactérie du microbiote intestinal humain, *Bacteroides plebeius*, probablement à partir de la bactérie marine *Zobellia galactanivorans*. Cette dernière aurait jadis été ingérée par des individus au Japon, entrant ainsi dans leurs intestins dans leur forme entière ou bien fragmentées, leur ADN faisant partie de ces éléments ingérés. Comme les bactéries sont capables d'acquérir de nouveaux gènes par transfert horizontal, *Bacteroides plebeius* a vraisemblablement assimilé ce gène dans l'environnement intestinal. Celui-ci aurait alors été bénéfique à la fois à la bactérie et à l'hôte en ouvrant la voie à une nouvelle source de nutriments, et aurait donc été maintenu au sein de la population par sélection naturelle.

En élucidant la nature des interactions de nos microbes avec nos ancêtres depuis des

LA TENDANCE D'« HELICOBACTER PYLORI » À PROMOUVOIR UN CANCER DE L'ESTOMAC DÉPENDRAIT DU DEGRÉ DE « COMPATIBILITÉ » DE LA SOUCHE BACTÉRIENNE AVEC SON HÔTE

temps immémoriaux, de nombreuses perspectives s'offrent à nous. Ces symbioses ancestrales aideront non seulement à interpréter notre histoire, mais aussi à optimiser nos recherches, et les résultats de ces dernières, à améliorer notre arsenal thérapeutique.

INCOMPATIBILITÉS MICROBIENNES

Ainsi, la tendance de la bactérie *Helicobacter pylori* à promouvoir le développement d'un cancer de l'estomac semble dépendre du degré de « compatibilité » de la souche bactérienne avec son hôte. Dans une étude examinant le cancer de l'estomac et ses liens avec *Helicobacter pylori* en Colombie, des chercheurs ont découvert que les souches africaines de la bactérie étaient plus propices à causer des cancers dans la population colombienne, ces mêmes souches n'étant pas aussi fréquemment carcinogènes chez les populations africaines. Cette observation laisse entrevoir la possibilité de prévenir les cancers gastriques, à l'échelle de l'individu, en minimisant les risques d'incompatibilité entre les hôtes et leurs bactéries.

Nous commençons désormais à comprendre comment ces symbioses de longue date ont contribué à faire de nous ce que nous sommes aujourd'hui. De récentes recherches ont ainsi confirmé que plus des organismes sont étroitement apparentés, plus la composition de leur microbiome dans son ensemble est similaire. Un jour, cette archive microscopique pourrait nous aider à comprendre les relations évolutives entre les espèces.

On met souvent en avant les bénéfices considérables de l'étude du microbiome dans la compréhension des maladies. Toutefois, l'idée que nos microbes puissent nous renseigner sur nos lointains ancêtres disparus est peut-être une idée plus intrigante encore. ■

BIBLIOGRAPHIE

. HOOI *ET AL.*, Global Prevalence of *Helicobacter pylori* nfection: Systematic Review nd Meta-Analysis, *Gastroenterology*, vol. 153(2), pp. 420-429, 2017.

A. BROOKS *ET AL.*, Phylosymbiosis: Relationships nd Functional Effects of Microbial Communities across Host Evolutionary History, *PLoS Biol.*, vol. 14(11), rt. e2000225, 2016.

N. KODAMAN *ET AL.*, Human nd *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease, *PNAS*, vol. 111(4), pp. 1455-1460, 2014.

B. LINZ *ET AL.*, An African rigin for the intimate ssociation between humans nd *Helicobacter pylori*, *Nature*, ol. 445, pp. 915-918, 2007.

. REBECCA *ET AL.*, Mitochondrial DNA and human evolution, *Nature*, vol. 325, pp. 31-36, 1987.

OFFRE D'ABONNEMENT 1 AN

ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE

2 FORMULES AU CHOIX

	FORMULE PAPIER + HORS SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier 12 numéros par an	✓	✓
Le magazine en version numérique 12 numéros par an		✓
Le hors-série papier 4 numéros par an	✓	✓
Le hors-série en version numérique 4 numéros par an		✓
Accès à pourlascience.fr actus, dossiers, archives depuis 1996		✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	**79 €** Au lieu de ~~114,40 €~~ **31 %**	**99 €** Au lieu de ~~174,40 €~~ **43 %**

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email : pourlascience@abopress.fr

☑ **OUI, je m'abonne pour 1 an à POUR LA SCIENCE**

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher)

☐ **FORMULE PAPIER + HORS SÉRIE** — 79€ ~~114,40€~~ (-31%)
12 n° du magazine papier
4 Hors-série papier

☐ **FORMULE INTÉGRALE** — 99€ ~~174,40€~~ (-43%)
12 n° du magazine (papier et numérique)
4 Hors-série (papier et numérique)
Accès illimité aux contenus en ligne

2 / J'indique mes coordonnées

☐ M. ☐ Mme

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal ..... Ville : .....

Téléphone .....

Email : (indispensable pour la formule intégrale)

..... @.....

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / Je choisis mon mode de règlement

☐ **Par chèque** à l'ordre de Pour la Science

☐ **Carte bancaire**

N° .....

Date d'expiration ..... Clé (Les 3 chiffres au dos de votre CB) .....

Signature obligatoire :

Réduction par rapport au prix de vente en kiosque et l'accès aux archives numériques. Durée d'abonnement : 1 an. Délai de livraison : dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre valable jusqu'au 31/03/2021 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site https://boutique.pourlascience.fr. Photos non contractuelles.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour la Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. *Pour la Science* ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à *Pour la Science*. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-donnees-pls. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

Groupe Pour la Science - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris CEDEX 14 - Sarl au capital de 32 000€ - RCS Paris B 311 797 393 - Siret : 311 797 393 000 23 - APE 5814 Z

L'ESSENTIEL

- Le séquençage de l'ADN de divers fossiles a précisé l'histoire des lignées humaines.
- L'homme moderne et Neandertal auraient eu un frère, l'homme de Denisova, qui vivait en Asie. Il est encore présent génétiquement chez les habitants du Sud-Est asiatique.
- Le génome de l'homme moderne contient de 1 à 6 % de gènes d'origine néandertalienne et dénisovienne.
- Plusieurs gènes des humains archaïques ont été favorables au succès d'*Homo sapiens*.

LES AUTRICES

SILVANA CONDEMI
paléoanthropologue, dans l'unité Anthropologie bioculturelle, droit, éthique & santé (ADÈS, AMU-CNRS-EFS), à l'université d'Aix-Marseille.

ANNA DEGIOANNI
est généticienne des populations au Laboratoire méditerranéen de préhistoire, Europe-Afrique (LAMPEA, CNRS), à l'université d'Aix-Marseille.

Homo sapiens, une espèce mosaïque

L'étude du génome humain et de plusieurs fossiles montre que nos ancêtres se sont hybridés à diverses reprises avec les espèces humaines archaïques qu'ils ont rencontrées. Nous devons beaucoup à ces métissages.

Homo sapiens, d'origine africaine, aurait quitté le continent et remplacé implacablement tous les humains archaïques qu'il a rencontré jusqu'à rester le seul représentant du genre. Ce scénario d'une conquête irrépressible et « sans pitié » a longtemps prévalu : la génétique l'a rendu obsolète. En effet, depuis quelques années, on se rend compte que notre génome comporte des fragments d'ADN appartenant à d'autres espèces du genre *Homo*, notamment les Néandertaliens et les Dénisoviens, preuve de métissages anciens, d'hybridation entre espèces. Comment en est-on arrivé à ces conclusions ? Que nous racontent-elles de notre passé ?

Grâce aux progrès techniques, le séquençage de la totalité du génome humain, compilé à partir de plusieurs individus, a été achevé en 2004. Le premier séquençage d'un seul humain a été publié en septembre 2007. Les hommes fossiles ne sont pas en reste : à la même époque, l'ADN mitochondrial de l'homme de Néandertal a été séquencé par l'équipe de Svante Pääbo, à l'institut Max-Planck, à Leipzig, en Allemagne. Rappelons que

es mitochondries, des organites cellulaires qui produisent l'« énergie », ne sont transmises que par les femmes. En 2010, cette même équipe a publié 60 % du génome de Néandertal à partir de l'ADN nucléaire de trois individus fossiles. Aujourd'hui plusieurs séquences complètes de l'ADN nucléaire sont connues.

Ces études génétiques ont déjà livré des informations importantes. Certaines corroborent les données des paléoanthropologues, d'autres conduisent à de nouvelles hypothèses scientifiques et d'autres encore, notamment la découverte d'une autre population fossile (les Dénisoviens), ont surpris l'ensemble de la communauté scientifique.

DES NÉANDERTALIENS À PART

La première information importante concerne la distance génétique entre l'homme moderne et l'homme de Néandertal. Les mitochondries contiennent un ADN comportant presque 16 000 paires de bases (à comparer aux plus de trois milliards du génome nucléaire humain). Le séquençage de ce ruban fut lent

ant le matériel génétique néandertalien bien conservé est rare. Il a commencé en 1997 par 379 bases extraites du premier fossile néandertalien jamais découvert, nommé Feldhofer 1 (du site Feldhofer, en Allemagne), puis s'est poursuivi par une quinzaine de fragments d'ADN mitochondrial.

Ce travail difficile a bénéficié de grands progrès méthodologiques. Par exemple, en 2004, David Serre, alors à l'institut Max-Planck de Leipzig, et ses collègues ont mis au point une procédure qui amplifie (on réplique des séquences géniques par réaction enzymatique) spécifiquement l'ADN mitochondrial de Néandertaliens. Le séquençage complet de l'ADN mitochondrial du fossile Vindija 80 (du site de Vindija, en Croatie) a été publié en 2008, ceux de Feldhofer 1 et 2, de Vindija 33, de Mezmaiskaya (en Russie) et El Sidrón 1253 (du site El Sidrón, en Espagne), en 2009. Désormais, nous connaissons 23 séquences partielles (des régions hypervariables) et 12 séquences complètes d'ADN mitochondrial de Néandertaliens, ainsi que 9 d'ADN nucléaire.

L'être humain, et particulièrement son génome, est une mosaïque où l'on trouve des traces des nombreux métissages de l'espèce *Homo sapiens* avec ses proches parents, Néandertaliens, Dénisoviens...

Qu'en déduit-on? D'après leur ADN mitochondrial, les hommes de Néandertal se ressemblaient beaucoup entre eux, mais étaient différents de l'homme moderne. Ce constat corrobore ce que les paléoanthropologues ont déduit des données anatomiques tirées des ossements.

Autre importante information fournie par les études génétiques, et qui conforte les données paléoanthropologiques, la lignée néandertalienne est très ancienne. Selon l'horloge génétique mitochondriale, *Homo sapiens* et *Homo neanderthalensis* auraient divergé il y a plus de 400000 ans, voire 1 million d'années.

Par ailleurs, grâce aux séquences d'ADN mitochondrial, on estime que le plus récent ancêtre commun à tous les Néandertaliens a vécu il y a quelque 250000 ans. Paléogénéticiens et paléoanthropologues sont d'accord: l'évolution des Néandertaliens s'est déroulée sur une longue période. En paléoanthropologie, cette évolution peut être retracée par l'identification de caractères néandertaliens typiques à partir de l'ancêtre supposé des Néandertaliens *Homo heidelbergensis*, puis par leur accumulation progressive au cours du temps pour aboutir à *Homo neanderthalensis*. Sur le continent européen, l'évolution des Néandertaliens a eu lieu sous un climat particulier, alternant phases glaciaires et interglaciaires. Elle a été progressive et, à son «âge d'or» (vers 120000 ans), les Néandertaliens s'étaient notablement démarqués de leurs ancêtres.

SI LOIN SI PROCHES

Une étude de 2019, apporte des précisions. En effet, l'analyse de l'ADN mitochondrial de Néandertaliens qui vivaient il y a environ 120000 ans, l'un dans la grotte Hohlenstein-Stadel, en Allemagne, l'autre à Scladina, en Belgique, et un autre encore en Asie, dans l'Altaï, montrent, comme on s'y attendait, qu'ils partagent de grandes similarités. Par contre, par comparaison avec les autres séquences mitochondriales européennes plus récentes, les Néandertaliens d'Allemagne et de Belgique présentent une importante variabilité génétique. Comment l'expliquer?

Difficile de répondre tant l'ADN mitochondrial, hérité de la mère, a une valeur limitée pour reconstruire les relations entre les Néandertaliens. Mais on peut formuler deux hypothèses. Selon la première, cette diversité serait due à un mélange entre Néandertal et d'autres humains (que l'on ne connaît pas) il y a 270000 ans. La seconde hypothèse postule que le groupe à l'origine des individus de Hohlenstein-Stadel, dans une période comprise entre 130000 et 190000 ans, s'est séparé des autres Néandertaliens. À l'écart, ils ont conservé une lignée d'ADN mitochondrial particulière qui a été réintroduite dans les flux globaux de gènes lorsque toutes les populations néandertaliennes se sont réunies lors d'une période plus chaude, entre 115000 et 130000 ans.

Le séquençage de l'ADN nucléaire néandertalien confirme en grande partie les premières impressions nées de l'analyse de l'ADN mitochondrial. L'étude de cet ADN a véritablement commencé en novembre 2006, quand l'équipe de Svante Pääbo et une autre, de l'Institut du génome du ministère américain de l'Énergie, ont publié les premières grandes séquences d'ADN nucléaire. Les chercheurs ont identifié des régions qui ont changé ou évolué depuis que les lignées néandertalienne et moderne ont divergé (entre 270000 et 440000 ans).

Des différences entre les Néandertaliens et les hommes modernes ont été repérées dans moins d'une centaine de gènes impliqués dans le métabolisme, le squelette, la cognition..., mais on ignore encore comment elles se traduisent physiologiquement. Parmi les gènes néandertaliens qui ne ressemblent pas à leurs homologues modernes, certains codent des protéines importantes pour la cicatrisation, la mobilité du flagelle des spermatozoïdes et la transcription des gènes. Plusieurs de ces gènes codent également des protéines exprimées dans la peau, les glandes sudoripares et les gaines intérieures de la racine des cheveux, ainsi que des protéines impliquées dans la pigmentation. Notre peau est sans doute très différente de celle des Néandertaliens!

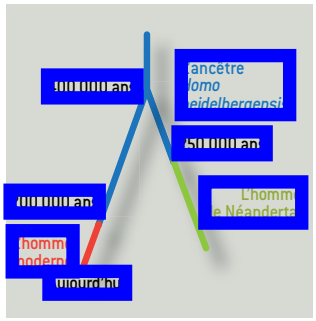
D'autres mutations présentes chez les Néandertaliens semblent toucher des gènes importants dans le développement cognitif. Ces gènes mutés dans les populations actuelles participeraient au développement de maladies telles que le syndrome de Down, la schizophrénie et l'autisme. Un gène, *RUNX 2*, est associé à une maladie qui entraîne des anomalies du développement squelettique, y compris des clavicules difformes et une cage thoracique en forme de cloche. On en déduit que les Néandertaliens avaient une cage thoracique en forme de cloche et des clavicules particulières, ce qui avait été montré sur des bases anatomiques par les paléoanthropologues!

Certains gènes faisant débat dans la communauté paléoanthropologique ont été plus particulièrement étudiés. Le premier est le gène *FOXP 2*, impliqué chez l'homme moderne dans le langage articulé. Chez les Néandertaliens, ce gène code une protéine identique à celle de l'homme moderne: il était déjà présent chez l'ancêtre commun aux deux lignées, il y a plus de 400000 ans. Or la reconstitution de la morphologie du cortex cérébral à partir de crânes avait déjà mis en évidence la présence chez les Néandertaliens des aires de Broca (impliquée dans la production du langage) et de Wernicke (la compréhension du langage).

En outre, l'étude du seul os hyoïde (situé au-dessus du larynx) néandertalien complet

MÉTISSAGE RÉCENT?

En 2011, les paléontologues travaillant sur le site d'Iwo Eleru, au Nigeria, ont réexaminé des fossiles humains dont les crânes semblaient intermédiaires entre ceux d'hommes anatomiquement modernes et ceux d'une autre forme, sans doute archaïque. Or ces fossiles datent d'à peine 13000 ans, soit bien ultérieurs à l'apparition d'*Homo sapiens*. Les observations effectuées, ainsi que celles réalisées sur le site d'Ishango, en République démocratique du Congo, suggèrent qu'une grande diversité de populations a coexisté jusqu'à un passé récent en Afrique, et que les populations présentant un mélange à la fois moderne et archaïque se sont croisées sur le grand continent pendant les milliers d'années.



Les lignées néandertaliennes et modernes ont divergé il y a quelque 400 000 ans. Le plus récent ancêtre commun à tous les Néandertaliens aurait vécu il y a 250 000 ans, quelque 130 000 ans avant l'expansion maximale néandertalienne.

DENNY, LA MÉTISSE

En 2018, le groupe de Svante Pääbo, à Leipzig a analysé l'ADN d'un fragment d'os découvert dans la

Nommé familièrement « Denny », son vrai nom est Denisova 11. Son génome révèle qu'il s'agit d'un individu féminin, dont l'ADN mitochondrial est néandertalien, tandis que son ADN nucléaire contient des proportions comparables de gènes néandertaliens et de gènes dénisoviens. En estimant par les gènes les dates de divergence entre la population de Denny, celle de Denisova 3 (premier Dénisovien séquencé en 2010) et celles de plusieurs populations néandertaliennes, les chercheurs en sont venus à proposer que Denny vivait il y a 90 000 ans. Denny serait le fruit des amours d'une mère néandertalienne et d'un père dénisovien : la première métisse paléolithique connue !
Toutefois, les gènes de Denny montrent que, depuis la divergence entre les Néandertaliens et les Dénisoviens (il y a quelque 390 000 ans), ces deux populations se sont métissées au moins une fois. Dès lors, une autre façon d'expliquer les gènes de Denny serait qu'elle ait fait partie d'une population mêlant depuis longtemps les gènes néandertaliens et dénisoviens. Afin de mieux comprendre l'histoire évolutive des Dénisoviens, les chercheurs ont choisi d'examiner des gènes particuliers dans le génome de Denny. Il s'agit de gènes qui, chez les Néandertaliens et les Dénisoviens trouvés dans la grotte, sont homozygotes, c'est-à-dire dotés de deux versions (ou allèles) identiques. Après avoir établi la répartition statistique des allèles de ces gènes dans le génome de Denny, les paléogénéticiens ont constaté que cette répartition s'explique si l'individu est de mère néandertalienne et de père dénisovien, mais pas s'il appartenait à une population hybride. Denny est donc bien une métisse de première génération. Que conclure ? On savait déjà qu'à diverses époques, Néandertaliens et *Homo sapiens* se sont métissés. On savait aussi que les Dénisoviens et les *Homo sapiens* se sont aussi mélangés, puisqu'une comparaison des gènes de nombreuses ethnies a montré que nos contemporains mélanésiens ont de 4 à 6 % de gènes dénisoviens, tandis que d'autres populations (Aborigènes Australiens, Mamanwas, dans les Philippines, Tibétains…) en ont moins. Tous ces indices suggèrent que les populations paléolithiques se mélangeaient souvent.

mis au jour (fossile de Kebara) et la reconstitution de la position du larynx (nécessaires à la phonation) des Néandertaliens ne laissent guère de doute sur le fait qu'ils avaient la possibilité anatomique d'émettre des sons articulés. La découverte du gène *FOXP 2* néandertalien conforte les observations paléoanthropologiques : les Néandertaliens avaient tout le nécessaire pour le langage articulé.

L'autre gène nucléaire néandertalien séquencé et étudié est *ABO* (celui des groupes sanguins), et plus précisément l'allèle O sous-type 001. Il a été séquencé chez deux fossiles néandertaliens trouvés en Espagne (El Sidrón). L'homme moderne et les Néandertaliens partagent le même allèle O, qui devait d'ailleurs être déjà présent chez leur ancêtre commun aux deux lignées (*Homo erectus*), 1 million d'années avant leur séparation, alors que cet allèle est différent chez le chimpanzé.

Enfin, le gène *TAS2R38* a été étudié. Chez l'homme moderne, ce gène code des protéines présentes sur la surface de la langue ; leur rôle est de détecter la phénylthiocarbamide, un composé amer présent dans diverses plantes, comme le brocoli, le chou de Bruxelles, et surtout dans les plantes toxiques. Ce gène est donc particulièrement important pour les chasseurs-cueilleurs. Chez l'homme moderne comme chez le Néandertalien espagnol séquencé, deux variantes existent : celle du « goûteur » (qui détecte la phénylthiocarbamide) et celle du « non-goûteur » (qui y est insensible). On en déduit que la perception gustative de l'amer est antérieure à la divergence entre Néandertaliens et hommes modernes. Mais une question demeure : comment les individus insensibles pouvaient-ils survivre ?

L'examen des SNP (des polymorphismes nucléotidiques simples, c'est-à-dire des variations ponctuelles dans les bases de l'ADN), entrepris depuis une dizaine d'années, montre des changements qui ont touché principalement des gènes liés au métabolisme, le système cardiovasculaire, la répartition des poils et de nombreux traits morphologiques (organes génitaux, la bouche, le visage, les membres, la poitrine et les régions orbitale et occipitale du crâne).

On a identifié des variations dans les gènes impliqués dans la lordose de la colonne vertébrale, qui était réduite chez les Néandertaliens. En comparaison, les hommes modernes présentent une plus grande diversité de SNP dans les gènes qui contrôlent la pigmentation, ce qui explique, en partie, la forte variabilité des couleurs de peau actuelles. Ce n'était vraisemblablement pas le cas chez les Néandertaliens.

LES NÉANDERTALIENS ET LE SYNDROME DE LA TOURETTE

Par ailleurs, des changements entre Néandertaliens et homme modernes ont été constatés dans trois gènes soupçonnés d'être impliqués dans la régulation du comportement et, en particulier, l'agressivité et l'hyperactivité. Certaines variantes de ces gènes semblent incriminées dans plusieurs maladies, allant du retard psychomoteur à l'autisme, de l'atrophie musculaire au syndrome de la Tourette. Des mutations dans ces gènes ont peut-être influé sur le comportement des Néandertaliens. Cependant, même si c'est le cas, on ignore la nature des différences : les niveaux d'activité ou d'agressivité étaient-ils augmentés ou diminués ?

Les neuf séquences complètes d'ADN nucléaires de Néandertaliens complètent nos connaissances sur le peuplement de cette espèce. Les Européens les plus récents (ceux d'environ 50 000 ans) appartiennent à un groupe dont l'ancêtre commun peut être daté à 97000 ans et dérivent directement de la population à laquelle appartenaient Scladina et Hohlenstein-Stadel (qui se ressemblent beaucoup concernant l'ADN nucléaire). Il y a eu donc une continuité génétique en Europe de 120000 ans jusqu'à la disparition de la population.

L'analyse des séquences de l'ADN nucléaire du spécimen de l'Altaï (datant lui aussi d'environ

120000 ans) montre qu'il diffère des deux Néandertaliens européens de la même période et il semble ne pas avoir eu des descendants (ou bien ils n'ont pas encore été identifiés génétiquement). On interprète ce résultat en supposant qu'à partir de 97000 ans le groupe européen des Néandertaliens a peuplé le continent et s'est propagé par vagues migratoires vers l'est.

LA QUESTION DE L'HYBRIDATION

L'étude des gènes a également rejeté d'anciennes hypothèses. Ainsi, par exemple, des preuves solides d'absence d'introgression adaptative proviennent de l'analyse du gène *MCPH1* codant la microcéphaline, une protéine nécessaire au développement du cerveau. Précisons que l'introgression consiste en la dispersion des gènes d'une espèce au sein du génome d'une autre espèce proche. Expliquons.

La variante D du gène *MCPH1* est apparue récemment (il y a environ 37000 ans), malgré une fréquence élevée dans le monde entier. Cette variante D est la plus commune en Eurasie, en Nouvelle-Guinée et chez les populations du Nouveau Monde, mais elle est rare en Afrique. On pensait que Néandertal, doté d'un grand cerveau, avait pu transmettre ce gène aux hommes modernes par hybridation et que, ensuite, la variante D, avantageuse, s'était répandue grâce à une forte pression de sélection positive: c'est l'introgression adaptative. Mais les paléogénéticiens qui ont étudié cette variante ne l'ont pas trouvée dans la séquence néandertalienne nucléaire, ce ne sont donc pas les Néandertaliens qui nous ont transmis ce caractère.

Un autre gène, nommé *MAPT*, code la variante H1 d'une protéine très ancienne trouvée principalement chez les Européens. La fonction de cette variante est incertaine, mais elle semble associée à la maladie de Parkinson et à d'autres neuropathologies. On pensait que la sélection avait favorisé sa dissémination parmi l'homme moderne à partir du métissage avec Néandertal, mais là encore le génome nucléaire de Néandertal est dépourvu de cette variante du gène *MAPT*.

Les Européens et les Asiatiques partagent 1 à 4 % de leur ADN nucléaire avec les Néandertaliens

En comparant le génome composite néandertalien avec les génomes complets de cinq humains provenant de différentes parties du monde, les généticiens ont constaté que les Européens et les Asiatiques partagent entre 1 et 4% de leur ADN nucléaire avec les Néandertaliens, mais pas les Africains. Les premiers humains modernes se seraient donc mélangés avec les Néandertaliens après que ceux-ci ont quitté l'Afrique, mais avant leur expansion en Asie et en Europe.

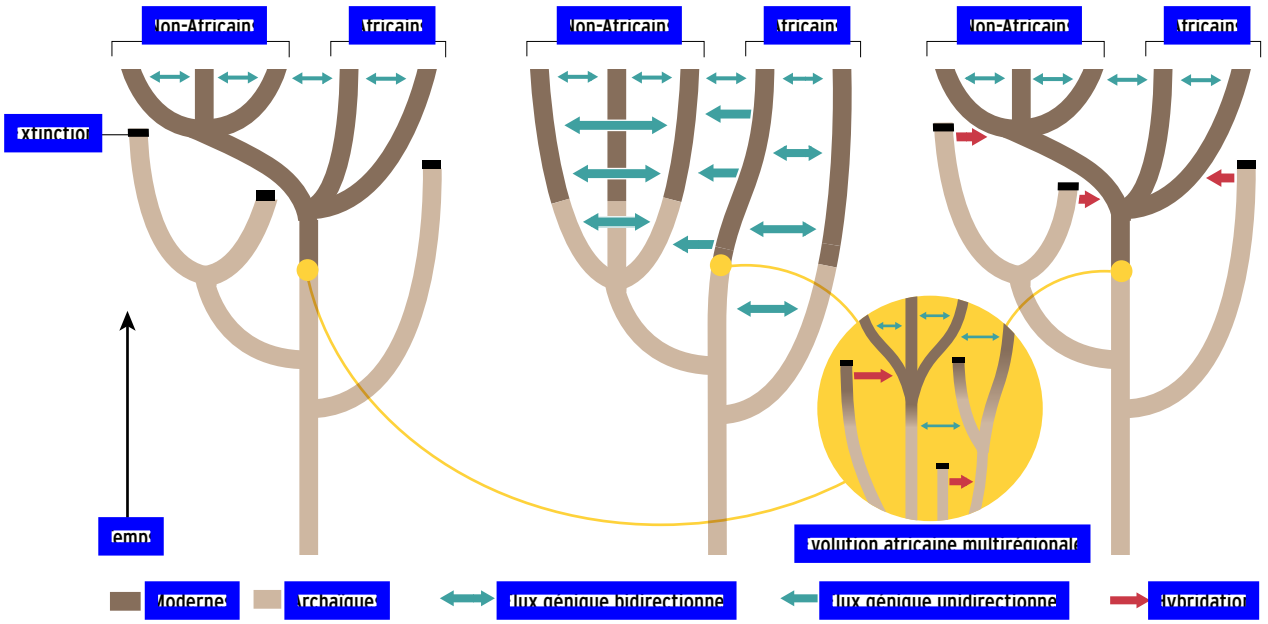
Pour trancher, des renseignements précis sur les pratiques sociales et matrimoniales des populations du passé seraient utiles, mais ils sont rares. Cependant, des restes des 12 individus néandertaliens morts à peu près au même

GIBRALTAR, REFUGE DES NÉANDERTALIENS ? LE DÉMENTI

Dater et reconstituer l'histoire des populations même en l'absence de matériel archéologique semble être le dernier défi des études génétiques. Est-ce que les premiers re[illegible]

Gibraltar, les deux fossiles humains les mieux étudiés du monde, sont réellement les représentants des derniers Néandertal qui ont survécu dans la péninsule ibérique ? Les analyses génétiques réalisées en 2019 semblent contredire cette proposition.
Le premier crâne (Gibraltar 1) a été découvert dans la carrière de Forbes en 1848 et l'autre (Gibraltar 2) dans le site Devil's Tower en 1926. Les premières analyses génétiques ont confirmé que Gibraltar 1 était une femme et Gibraltar 2 un homme. La quantité d'ADN de Gibraltar 2 étant limitée, les analyses génétiques ont été très réduites. Par contre, l'ADN mieux conservé de Gibraltar 1 a permis d'obtenir des résultats surprenants.

Ainsi, on découvre qu'il partage plus d'allèles avec le Néandertal de l'Altaï (plus de 70 %) qu'avec le génome de Denisova ou de l'homme moderne. De plus Gibraltar 1 est génétiquement plus proche des Néandertaliens datés à 120 000 ans de Scladina (Belgique) et de Hohlenstein-Stadel (Allemagne) et de celui de 70 000 ans de Russie (Mezmaiskaya 1) que ceux de 49 000 ans d'El Sidrón (El Sidrón 1253) dans le nord de l'Espagne et d'autres Néandertaliens récents d'Europe et d'Asie occidentale.
De ces données on déduit d'abord que la population des Néandertaliens ibériques était fortement structurée en groupes distincts : d'un côté le groupe de Gibraltar 1 et de l'autre celui d'El Sidrón. Ensuite, et surtout, Gibraltar 1 est plus ancien qu'El Sidrón 1253. Cette indication, tirée exclusivement des analyses génétiques permet d'exclure Gibraltar comme lieu de survie pour les derniers Néandertaliens en Europe.



La façon dont les *Homo sapiens (en brun foncé)* ont évolué à partir des formes archaïques *(en brun clair)* fait débat. Dans toutes les théories de cette évolution présentées ici, l'origine d'*Homo sapiens* est en Afrique. Selon la théorie du remplacement *(à gauche)*, ils se sont substitués aux espèces humaines archaïques présentes en Afrique et en Eurasie sans s'y mélanger. Selon la théorie de l'assimilation *(au milieu)*, les traits modernes issus d'Afrique se sont répandus parmi les groupes archaïques à la faveur des migrations et de métissages *(flèches vertes)*. Selon la théorie de l'hybridation *(à droite)*, les hommes modernes ne se sont que rarement croisés avec des espèces archaïques à mesure qu'ils les remplaçaient *(flèches rouges)*. Pour sa part, la théorie de l'évolution africaine multirégionale *(bulle jaune)* ne concerne que la période de transition archaïque-moderne en Afrique ; elle fait appel à des hybridations entre différents groupes archaïques distincts. Ce scénario pourrait avoir précédé en Afrique ceux des trois autres théories.

moment (six adultes, trois adolescents, deux mineurs, et un bébé) ont été mis au jour sur le site de l'El Sidrón et ont apporté des informations. En 2011, l'équipe de Carles Lalueza-Fox, de l'université Pompeu-Fabra, à Barcelone, en Espagne, a analysé l'ADN mitochondrial de ces vestiges et a montré que les trois mâles adultes du groupe partageaient la même lignée maternelle, alors que les trois femmes adultes avaient différentes origines maternelles. Selon les auteurs de l'étude, il s'agirait d'un groupe, voire d'une famille, de Néandertaliens dont les hommes sont restés dans le groupe familial alors que les femmes sont venues de l'extérieur. Ces résultats illustrent un modèle de « patrilocalité » bien pratiqué encore aujourd'hui, où les femmes quittent leur groupe pour rejoindre celui du conjoint.

Une autre information établie par l'étude génétique du génome néandertalien est que les hommes de Néandertal ont constitué une population unique, mais de taille réduite. Cela n'a rien d'évident au vu de l'immensité de l'aire occupée par les Néandertaliens au cours de leur histoire. Des individus de la population néandertalienne européenne ont en effet migré vers le Proche-Orient et vers l'Asie. On pense en particulier qu'ils auraient peuplé le Levant pour échapper à la rudesse de la période glaciaire qui s'est déroulée il y a quelque 70 000 ans ou parce que la fonte de la calotte glaciaire au stade interglaciaire précédent leur aurait permis de coloniser un plus vaste territoire.

Quoi qu'il en soit, la population du Proche-Orient semble conserver des traits archaïques, qui, en Europe, vont disparaître, pour se transformer en caractères néandertaliens plus marqués, dits « classiques ». Cette distinction morphologique et géographique invite à penser qu'ont existé deux sous-populations de Néandertaliens, dont l'une, européenne, se serait différenciée dans un plus grand isolement.

UNE POPULATION DIVISÉE

Par ailleurs, la présence des Néandertaliens en Asie aurait été plus étendue que ne le suggèrent les fouilles. En effet, en 2007, la région hypervariable HVR1 de l'ADN mitochondrial des restes d'un enfant âgé de 8 à 10 ans découvert dans la grotte de Teshik-Tash, en Ouzbékistan, et d'ossements de plusieurs spécimens découverts dans la grotte d'Okladnikov, en Sibérie, a été séquencée. On a repéré chez ces individus un motif exclusivement néandertalien, de sorte que leur appartenance à cette lignée est certaine. Enfin, en 2010, dans la galerie est de la grotte de Denisova, on a découvert une phalange d'orteil dont le séquençage complet de l'ADN nucléaire démontrait qu'elle appartenait à une femme néandertalienne ayant vécu il y a 120 000 ans.

Grâce à la génétique, l'aire néandertalienne connue a donc été étendue de 2000 kilomètres vers l'est jusqu'au sud de la Sibérie ! La comparaison des diverses séquences obtenues suggère que les Néandertaliens ont colonisé l'Asie centrale il y a quelque 130 000 ans, le niveau alors très bas de la mer Caspienne leur donnant accès aux espaces russes. Le séquençage de

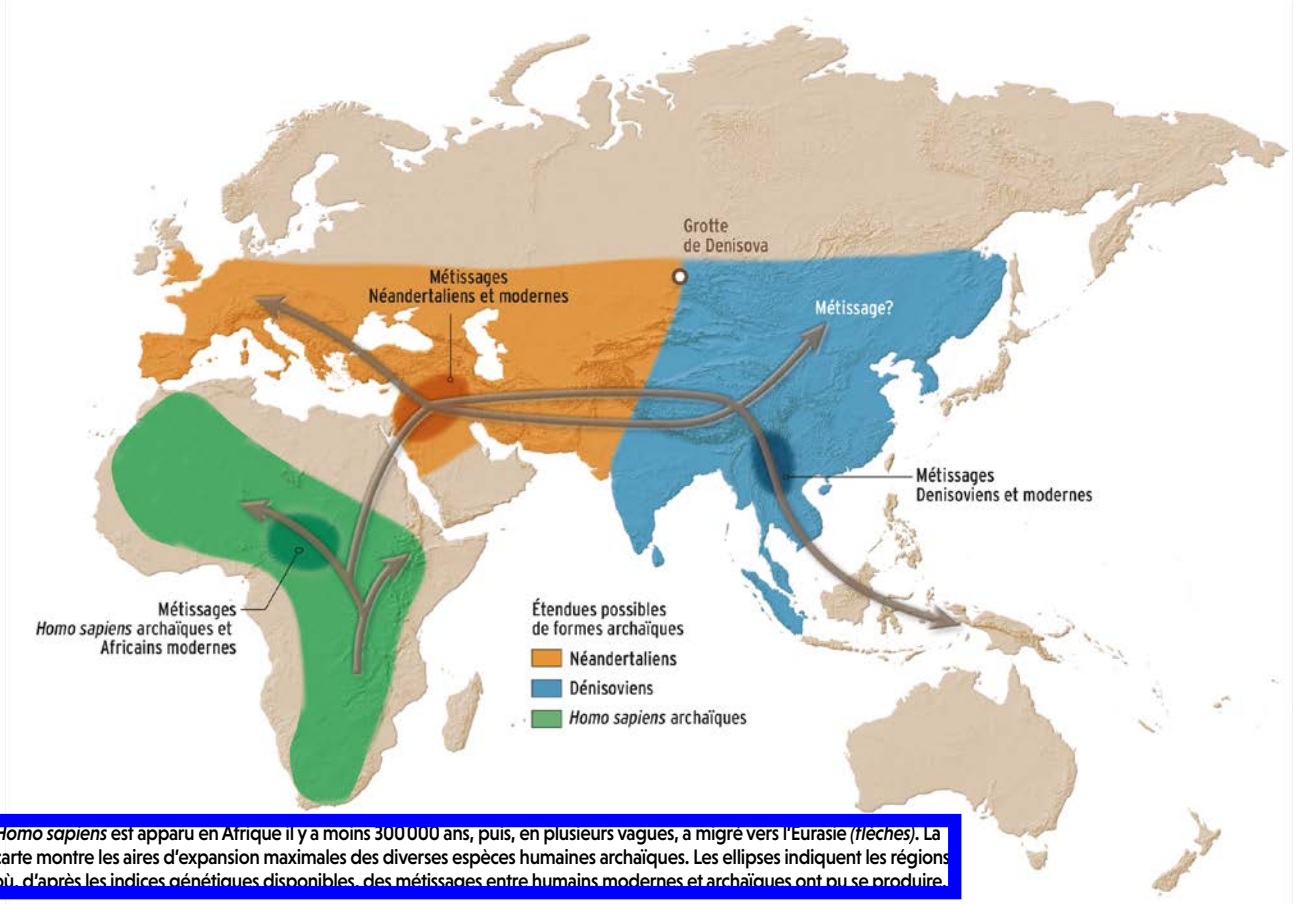
l'ADN mitochondrial a également renseigné sur la population féminine efficace, c'est-à-dire les femmes en âge de se reproduire. L'analyse des fossiles de Vindija, de Feldhofer et d'El Sidrón a montré que 5000 à 9000 reproductrices seulement sont à l'origine du peuplement d'un territoire s'étendant de la Croatie à l'Espagne en passant par l'Allemagne. Effectuées à partir de l'ADN nucléaire néandertalien déjà séquencé, d'autres estimations convergent vers une population féminine efficace très faible. Les Néandertaliens n'étaient et n'ont jamais été qu'une poignée ! Et c'est sans doute cette faible démographie qui a contribué à leur disparition. Qui plus est, nous avons montré en 2019 qu'une légère baisse de la fertilité des femmes les plus jeunes aurait suffi à entraîner une rapide extinction.

DE BIEN FAIBLES EFFECTIFS

La confirmation d'une faible démographie est venue d'une étude publiée en 2013 par l'une d'entre nous (A. Degioanni, en collaboration avec J.-P. Bocquet-Appel). Elle a exploré neuf modèles de la démographie néandertalienne, dans lesquels ils font diverses hypothèses plausibles sur la taille efficace de la population (le nombre d'hommes et de femmes se reproduisant), du sex-ratio, de la durée moyenne de vie d'un individu et celle d'une génération. Ils parviennent ainsi à la conclusion que la population néandertalienne dans son ensemble se comptait en milliers d'individus, et se trouvait vraisemblablement comprise entre 5000 et 7000.

Cette faible démographie et des séquences de gènes aussi proches conduisent certains spécialistes à proposer une population néandertalienne constituée d'un seul bloc. Toutefois, l'immense aire occupée par les Néandertaliens n'a pu que favoriser leur fragmentation géographique et génétique. Pareille fragmentation génétique n'empêche en rien des échanges migratoires limités entre sous-groupes limitrophes. Selon le scénario qu'elle permet d'échafauder, la population néandertalienne aurait varié jusqu'à il y a 50000 ans, avant de décroître lentement pour disparaître. La fragmentation de l'espèce néandertalienne n'a pu que la fragiliser face à la concurrence, même modérée, des hommes anatomiquement modernes.

Cette hypothèse se trouve étayée par l'analyse des trois séquences de l'ADN nucléaire provenant respectivement de la grotte d'El Sidrón, Espagne (daté d'environ 49000 ans), de la grotte de Vindija, en Croatie (44000 ans) et des restes de la femme trouvée dans une grotte des montagnes de l'Altaï, en Sibérie méridionale (120000 ans), non loin de l'endroit où ont été mis au jour les vestiges des Dénisoviens. L'analyse de l'ADN nucléaire montre la haute fréquence avec laquelle dans tous les restes néandertaliens analysés on a



Homo sapiens est apparu en Afrique il y a moins 300000 ans, puis, en plusieurs vagues, a migré vers l'Eurasie *(flèches)*. La carte montre les aires d'expansion maximales des diverses espèces humaines archaïques. Les ellipses indiquent les régions où, d'après les indices génétiques disponibles, des métissages entre humains modernes et archaïques ont pu se produire.

bservé un niveau très important de gènes omozygotes indiquant que les caractères héri- és des parents sont identiques. Les Néandertaliens vivaient bien dans des groupes etits et probablement dispersés, avec peu de hance de se rencontrer.

UN NOUVEAU VENU

En 2008, dans une grotte en Sibérie du Sud, Denisova, dans les montagnes de l'Altaï, on a découvert un morceau de phalange daté autour de 50000 ans. Dans cette grotte qui a été utilisée plus de 100000 ans, on a trouvé différents objets, notamment des outils en pierre et des restes de bijoux qui montrent qu'elle a été occupée par des Néandertaliens et par l'homme moderne.

L'os est trop petit (ce serait celui d'un enfant de sept ans) pour autoriser une identification morphologique, mais il contenait suffisamment de matière pour une analyse de l'ADN mitochondrial. Les résultats, publiés en 2010, ont déconcerté: ce n'est l'ADN ni d'un homme moderne, ni d'un Néandertalien! Ainsi un troisième type d'humain a vécu dans la grotte de Denisova (la suite montra que la phalange appartenait à une petite fille). La séquence de cet ADN mitochondrial n'a jamais été trouvée auparavant chez l'homme moderne et elle diffère de façon importante de celle identifiée chez tous les Néandertaliens. Elle correspond à un troisième humain, les Dénisoviens, pour lequel nous n'avons aucune information paléoanthropologique.

Ainsi, une nouvelle espèce humaine a été identifiée et, pour la première fois, à partir de l'étude non pas de fossiles mais de la séquence de son ADN. Un autre groupe d'hominidés archaïques, distinct des Néandertaliens, vivait en Eurasie il y a environ 50000 à 150000 ans. Depuis 2019, on rattache aussi à cette population fossile une hémimandibule trouvée il y a plusieurs décennies au Tibet. Cela montre que l'aire de répartition de cette forme fossile était assez grande et que ces individus étaient bien adaptés aux hautes altitudes.

Très rapidement, en 2010, l'analyse du génome complet contenu dans la phalange, est réalisée. Les données permettent aussi d'esquisser un portrait de l'*Homo* de Denisova: selon toute vraisemblance, la jeune fille avait la peau foncée et les yeux et les cheveux bruns alors que les Néandertaliens auraient eu la peau claire avec des cheveux allant du brun au blond vénitien.

Après cette phalange, nommée Denisova 3, deux molaires ont été découvertes (Denisova 4 et 8) et leur ADN analysé. Toujours dans la grotte de Denisova, mais dans une couche inférieure, la présence de l'ADN mitochondrial dénisovien a été prouvée en 2017 dans les sédiments, mais sans qu'aucun fossile ne soit repéré. Enfin, le matériel génétique d'une seconde molaire inférieure de lait (Denisova 2), trouvée en 1984 dans une couche profonde de la grotte, a été aussi analysé en 2017: l'individu, le quatrième découvert à ce jour, était une fille de 10 à 12 ans. Le fossile est daté de 100000 à 150000 ans, et est donc le plus ancien de ceux connus à ce jour.

Les populations eurasiatiques ont reçu une contribution variable entre 1 et 6% de leur génome des Dénisoviens (en plus de celle de Néandertal). Les populations mélanésiennes (les Aborigènes australiens et les Polynésiens) sont celles qui ont reçu la plus grande contribution. Or ces mêmes populations vivent aujourd'hui dans une région géographique extrêmement éloignée du site de Denisova.

En 2018, une étude a mis en évidence deux vagues de mélange avec les Dénisoviens, l'une provenant d'une population étroitement apparentée à l'individu dénisovien de l'Altaï (aujourd'hui ses traces sont principalement présentes en Asie orientale) et l'autre à partir d'une population plus éloignée, et présente aujourd'hui chez les Papous et les Sud-Asiatiques. Les populations est-asiatiques sont les seules à avoir des contributions relativement égales et non négligeables de ces deux composantes.

DENISOVA CHEZ LES PAPOUS

Ces travaux ont été complétés en 2019 par l'étude d'haplotypes (un groupe d'allèles situés sur un même chromosome) dénisoviens dans 161 nouveaux groupes humains vivant aujourd'hui dans 14 îles de l'Asie du Sud-Est et de la Nouvelle-Guinée. Résultat? Les Dénisoviens étaient séparés en au moins trois branches génétiquement et géographiquement distinctes, l'une qui a contribué à l'introgression en Océanie et dans une moindre mesure en Asie (D_2), une autre apparemment limitée à la Nouvelle-Guinée et aux îles voisines (D_1) et une troisième en Asie de l'Est et en Sibérie (D_0).

Sur le plan reproductif, les lignées D_1 et D_2 se sont fortement séparées de la lignée de l'individu de la grotte de Denisova (D_0). Cette séparation s'est produite entre 283000 et 363000 ans: D_1 s'est séparée il y a environ 363000 ans et D_2 il y a environ 283000 ans.

Cela suggère que les Dénisoviens étaient capables de franchir des barrières géographiques majeures. Ils couvraient donc une incroyable diversité d'environnements, des steppes continentales tempérées aux îles équatoriales tropicales. Toutes les lignées se sont reproduites avec des hommes modernes, en laissant des traces dans 4% des génomes des Papous, et plus de 400 gènes ont été sélectionnés et sont impliqués dans l'immunité et dans le régime alimentaire.

Des futurs travaux devront préciser et étayer ces données, mais d'ores et déjà nous savons que nous, *Homo sapiens*, sommes des individus composites! ■

BIBLIOGRAPHIE

A. DEGIOANNI *ET AL.*, Living on the edge: Was demographic weakness the cause of Neanderthal demise?, *Plos One*, vol. 14(5), e0216742, 2019.

M. KUHLWILM *ET AL.*, Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals, *Nature*, vol. 530, pp. 429-433, 2016.

S. SANKARARAMAN *ET AL.*, The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans, *Nature*, vol. 507, pp. 354-357, 2014.

B. VERNOT & J. AKEY, Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes, *Science*, vol. 343, pp. 1017-1021, 2014.

K. PRÜFER *ET AL.*, The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains, *Nature*, vol. 505, pp. 43-49, 2014.

J. KRAUSE *ET AL.*, The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia, *Nature*, vol. 464, pp. 894-897, 2010.

R. GREEN *ET AL.*, A draft sequence of the Neandertal genome, *Science*, vol. 328, pp. 710-722, 2010.

L'ESSENTIEL

- Aujourd'hui, les humains ne sont représentés que par une seule espèce: *Homo sapiens*
- Ce ne fut pas toujours le cas et par le passé, plusieurs espèces du genre *Homo* ont cohabité (Néandertaliens, Dénisoviens...) et se sont métissées.
- Plus encore, grâce à des techniques d'apprentissage profond, ou des analyses génétiques classiques, on peut mettre en évidence des croisements avec des espèces, ou au moins des sous-populations, inconnues du registre fossile.
- Notre arbre généalogique comporterait au moins trois de ces fantômes!

L'AUTRICE

JORDANA CEPELEWICZ est journaliste au magazine *Quanta*.

Des fantômes tapis dans notre ADN

Les fossiles racontent une histoire incomplète de l'humanité. L'intelligence artificielle et la génétique comblent les lacunes et mettent au jour des espèces inconnues par ailleurs.

L'intelligence artificielle débusque de nouvelles branches dans l'arbre généalogique des humains : des espèces fantômes

Lorsque les humains modernes (*Homo sapiens*) ont pour la première fois migré hors d'Afrique, il y a environ 70000 ans, au moins deux espèces apparentées, et aujourd'hui éteintes, les attendaient déjà sur le continent eurasien : des Néandertaliens et des Dénisoviens. Ces humains archaïques se sont métissés avec les premiers hommes modernes fraîchement débarqués, laissant derrière eux des fragments de leur ADN dans le génome de populations non africaines (celles restées sur leur continent d'origine n'ont pas eu l'occasion de telles rencontres). L'histoire pourrait en rester, finalement, assez simple. Il n'en est rien.

De nombreux indices pointent vers une histoire encore plus colorée et complexe. Par exemple, en 2018, l'équipe de Svante Pääbo, de l'institut Max-Planck pour l'anthropologie évolutive, à Leipzig, en Allemagne, annonçait la découverte d'un fragment osseux mis au jour dans une grotte sibérienne, qui avait appartenu à la fille d'une mère néandertalienne et d'un père dénisovien. C'était la première preuve fossile d'un métissage humain de première génération n'impliquant pas *Homo sapiens*.

DES UNIONS INDETECTABLES

Malheureusement, de tels fossiles sont très rares (nous n'avons découvert les Dénisoviens qu'à partir de l'ADN d'un simple fragment de phalange). De nombreux autres couples ancestraux auraient facilement pu se former, impliquant y compris des groupes déjà

hybrides issus de croisements plus anciens. Mais ces unions seraient quasiment indétectables sur la base de preuves fossiles, le registre étant très lacunaire. Des indices les trahissant ne seraient laissés que dans l'ADN de certains individus, et, quand bien même, ils seraient plus ténus encore que les fragments d'ADN laissés par les Néandertaliens et les Dénisoviens dans notre génome. Des modèles statistiques aident les chercheurs à repérer ces populations sans données fossiles. Ainsi, en 2013, la même équipe de Leipzig a identifié des motifs de variation génétique chez des humains modernes et anciens pointant vers une population humaine inconnue s'étant reproduite avec les Dénisoviens (ou leurs ancêtres). Toutefois, selon plusieurs experts, ces méthodes négligent inévitablement beaucoup d'épisodes de cette nature.

Qui d'autre a contribué aux génomes humains d'aujourd'hui ? À quoi ressemblaient ces « populations fantômes » ? Où vivaient-elles et à quelle fréquence interagissaient-elles et se reproduisaient-elles avec d'autres espèces humaines ? En 2019, Oscar Lao, de l'institut des sciences et des techniques de Barcelone, en Espagne, et ses collègues ont montré le potentiel de certaines techniques d'apprentissage profond (*deep learning*) pour apporter des éléments de réponse. Et même, révéler des événements que personne n'aurait pu imaginer. De fait, ils ont mis en évidence une autre population fantôme : un ancêtre humain inconnu en Eurasie, probablement un hybride Néandertalien-Dénisovien ou un proche de la lignée dénisovienne.

Ces résultats confirment l'utilité de l'intelligence artificielle en paléontologie, non seulement pour identifier des populations fantômes jusqu'alors inconnues, mais aussi pour mettre au jour les étapes évolutives qui nous ont façonnés en tant qu'espèce.

LA CHASSE AUX SIGNES SUBTILS

Les méthodes statistiques actuelles consistent à comparer simultanément quatre génomes. C'est un test de similitude, mais pas nécessairement d'ascendance, car il existe de nombreuses façons d'interpréter les petits mélanges génétiques qu'il met en lumière. Par exemple, de telles analyses peuvent suggérer qu'un Européen moderne, à l'inverse d'un Africain actuel, partage certains caractères génétiques avec les Néandertaliens. Cela ne signifie pas pour autant que ces gènes sont issus d'un métissage entre les Néandertaliens et les ancêtres des Européens. Ces derniers pourraient s'être hybridés avec une autre population, de parenté proche de l'homme de Néandertal, mais pas avec les Néandertaliens eux-mêmes.

Nous n'avons pour l'heure aucune certitude, car en l'absence de preuves physiques

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE A CONCLU QU'UN GROUPE HUMAIN JUSQU'ALORS INCONNU AVAIT CONTRIBUÉ À L'ÉVOLUTION DES PEUPLES ASIATIQUES

ndiquant quand, où et comment ces anciennes sources hypothétiques de variation génétique pourraient avoir vécu, il est difficile de déterminer laquelle de ces nombreuses ascendances supposées est la plus probable. Cette technique « est puissante par sa simplicité, mais elle laisse beaucoup de flou dans notre compréhension de l'évolution », explique John Hawks, paléoanthropologue de l'université du Wisconsin, à Madison, aux États-Unis.

La nouvelle méthode d'apprentissage profond vise à faire mieux, en cherchant à expliquer des flux génétiques trop faibles pour les approches statistiques classiques. Par entraînement, le réseau de neurones artificiels peut apprendre à classer différents modèles de données génomiques selon leurs histoires démographiques, sans qu'il soit nécessaire de lui inculquer comment établir ces liens.

Cet usage de l'apprentissage profond peut mettre au jour des fantômes dont nous ne suspections pas même l'existence. Il n'y a aucune raison de penser que les Néandertaliens, Dénisoviens et hommes modernes étaient les trois seules populations en jeu. Selon John Hawks, il pourrait bien y en avoir eu des dizaines.

Jason Lewis, anthropologue à l'université de Stony Brook, à New York, est du même avis. « Notre imagination a été limitée par l'attention que nous portons aux individus vivants et aux fossiles que nous avons trouvés en Europe, en Afrique et en Asie, estime-t-il. Avec les techniques d'apprentissage profond, nos recherches ne sont plus restreintes par notre imagination. »

L'apprentissage profond semble au premier abord inapproprié pour résoudre les problèmes des paléontologues, car il nécessite d'ordinaire d'énormes quantités de données d'entraînement. Prenons l'une des applications les plus connues, comme un classeur d'images. Lorsque les experts élaborent un système dédié à l'identification d'images de chats, ils l'entraînent avec des

Quanta magazine

Cet article a d'abord été publié en anglais par *Quanta Magazine*, une publication en ligne indépendante soutenue par la Simons Foundation afin de favoriser la diffusion des sciences : http://bit.ly/QM-IA-Ghost

NOS ANCÊTRES INCONNUS

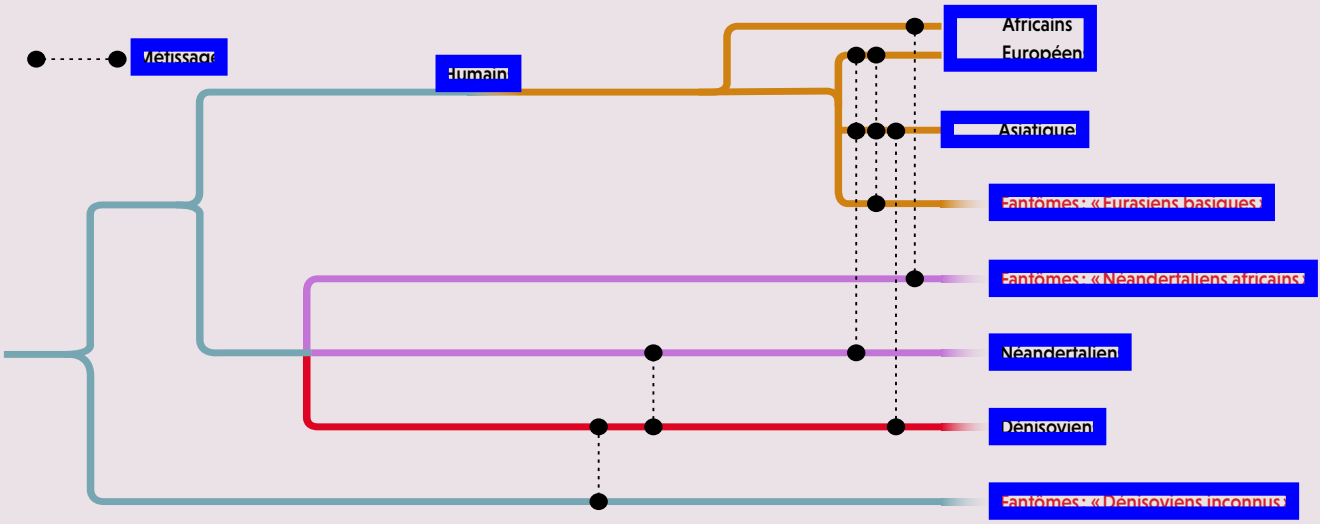
Depuis l'avènement de la paléogénétique, on a mis en évidence les traces de nombreux [illegible] genre *Homo*. La plupart sont connues (Néandertal, Denisova...), mais quelques fois, on découvre des espèces avec qui nos ancêtres se sont reproduits et dont on n'a jamais entendu parler par ailleurs, aucune trace fossile : ce sont des fantômes.

Le premier a été repéré par David Reich, de l'université Harvard, aux États-Unis. L'analyse du génome de 44 individus ayant vécu au Moyen-Orient entre 3 400 et 14 000 ans a révélé les traces d'un ancien groupe d'humains installés dans la région depuis plus de 45 000 ans. On ne sait rien de ces « Eurasiens basiques » ! L'hypothèse la plus probable est qu'au sortir de l'Afrique, un groupe d'*Homo sapiens* s'est rapidement retrouvé isolé, tandis que les autres ont rencontré les Néandertaliens avec qui ils se sont reproduits.

Un autre fantôme a été découvert en Afrique par Joshua Akey, de l'université de Princeton, et Sarah Tishkoff, de l'université de Pennsylvanie. Ils ont étudié le génome d'Africains modernes appartenant à deux groupes ancestraux, d'une part, les Bakas *(voir la photo ci-dessus)* du Cameroun et, d'autre part, les Hadzas et les Sandawes de Tanzanie. Tous sont des chasseurs-cueilleurs. Les analyses ont révélé des fragments d'ADN qui semblent provenir d'une autre espèce d'hominidés inconnue. Cet ADN étant absent du génome des Eurasiens, on suppose que le métissage a eu lieu après la sortie d'Afrique d'*Homo sapiens*, probablement au cours des 30 000 dernières années. Ainsi, au moins une autre espèce d'hominidés vivait à nos côtés en Afrique !

Et peut-être même plus selon Joshua Akey. Ce dernier interprète ses résultats ainsi : « Il y a 700 000 ans, un groupe s'est séparé de la lignée qui allait donner l'homme moderne pour devenir, après migration hors d'Afrique les Néandertaliens que l'on connaît. Mais parmi les populations restées sur le continent, une autre séparation a eu lieu, conduisant à l'apparition d'une sorte de "Néandertalien africain" ». Qui était-il ? Les candidats sont nombreux : *Homo naledi* ? *Homo heidelbergensis* ? Une sous-population d'*Homo sapiens* isolée suffisamment longtemps pour se démarquer génétiquement ? La réponse ne pourra venir que du séquençage de l'ADN de fossiles africains. Joshua Akey a montré en 2018 que les Dénisoviens auraient également une espèce fantôme en leur sein. Quoi qu'il en soit, toutes ces études, même si leurs résultats doivent être précisés, confirment une chose. Notre arbre généalogique n'est pas une simple suite de bifurcations. Au contraire, de nombreuses passerelles relient les branches *(voir ci-dessous)*. La séparation en groupes, en sous-populations, qui évoluent indépendamment les unes des autres, puis se retrouvent, parfois plusieurs centaines de milliers d'années après, et se métissent semble avoir été la règle par le passé. Nous sommes le fruit d'un important brassage incluant des amours avec des fantômes !

LOIC MANGIN



À en croire les analyses génétiques, notre arbre généalogique héberge au moins trois espèces fantômes *(en rouge)*

milliers d'images. Et l'efficacité est tout de suite vérifiable, car tout le monde sait à quoi ressemble un chat.

Toutefois, le manque de données anthropologiques et paléontologiques pertinentes oblige les chercheurs à faire preuve d'inventivité et à créer leurs propres données. « Nous avons un peu triché, admet Oscar Lao. Nous pouvions utiliser une quantité infinie de données pour entraîner le système d'apprentissage, parce que nous utilisions des simulations. »

Les chercheurs ont imaginé des dizaines de milliers d'histoires évolutives, reposant sur des combinaisons différentes de détails démographiques : le nombre de populations d'humains ancestraux, leur taille, les dates de divergence, leur taux de métissage… À partir de ces histoires simulées, ils ont généré les nombreux génomes des individus modernes qui pourraient en résulter, ces génomes ayant nourri leur algorithme d'apprentissage. De la sorte, le programme a appris quels modèles évolutifs sont les plus susceptibles de produire des génomes virtuels.

L'équipe a ensuite laissé le champ libre à l'intelligence artificielle pour qu'elle identifie les histoires correspondant le plus aux véritables données génomiques. Finalement, le système a conclu qu'un groupe humain jusqu'alors inconnu avait contribué à l'évolution des peuples asiatiques. Ces humains constituaient soit une population distincte résultant du métissage des Dénisoviens et des Néandertaliens il y a 300 000 ans, soit un groupe descendant de la lignée dénisovienne peu de temps après cette époque.

Ce n'est pas la première fois que l'apprentissage profond est utilisé pour élucider des questions liées à l'évolution. En 2016, un groupe de recherche, dirigé par Andrew Kern de l'université de l'Oregon, aux États-Unis, a utilisé une approche basée sur des simulations et des techniques d'apprentissage profond pour différencier plusieurs modèles d'évolution des espèces, comme les humains. Ils ont découvert que la plupart des adaptations favorisées par l'évolution ne reposent pas sur l'émergence de nouvelles mutations bénéfiques, mais plutôt sur l'expansion de variants génétiques préexistants.

UN NOUVEL OUTIL ENTRE ESPOIR ET ENGOUEMENT

Bien entendu, cette méthode appelle à la prudence. En effet, si l'histoire évolutive humaine ne ressemble pas aux modèles simulés par lesquels ces systèmes d'apprentissage profond sont entraînés, les résultats produits seront incorrects. Ce problème, Andrew Kern et d'autres tentent de le surmonter.

« Je pense que les applications de l'intelligence artificielle en génomiques sont survenues, concède Joshua Akey, chercheur en écologie et biologie évolutive à l'université de Princeton, aux États-Unis. L'apprentissage profond est un nouvel outil formidable, mais il s'agit simplement d'une autre méthode, et elle ne va pas résoudre tous les problèmes ni nous révéler tout ce que nous souhaitons savoir sur l'évolution humaine. » D'ailleurs, le même Joshua Akey a utilisé d'autres méthodes pour repérer les fantômes de notre passé (*voir l'encadré page précédente*).

L'apprentissage profond va donner une impulsion nouvelle à la génétique des populations

Certains experts sont encore plus sceptiques. Toutefois, d'autres paléontologues et généticiens y voient un progrès, une technique utile pour des prédictions quant aux futures découvertes de fossiles et aux variations génétiques qui devraient avoir existé au sein des populations humaines il y a des milliers d'années. « Je pense que l'apprentissage profond va donner une impulsion nouvelle au domaine de la génétique des populations », estime Oscar Lao.

Il pourrait en être de même pour d'autres domaines pour lesquels nous avons des données, mais pas d'idées sur les processus qui les ont produits. En 2016, des physiciens ont eux aussi développé un système d'intelligence artificielle pour filtrer les quantités astronomiques de données produites par le LHC. La recherche en géologie et les méthodes de prédiction des séismes commencent également à bénéficier de ces approches d'apprentissage profond.

Pour Nick Patterson, de l'institut de technologie du Massachusetts, et à l'université Harvard, à Cambridge, aux États-Unis, « nous ne savons pas vraiment où cela nous mènera, nous verrons bien. Mais il est toujours bon de voir naître de nouvelles méthodes. Nous utiliserons toutes les approches disponibles si elles semblent pertinentes. » ■

BIBLIOGRAPHIE

M. MONDAL *ET AL.*, Approximate Bayesian computation with deep learning supports a third archaic introgression in Asia and Oceania, *Nature Communications*, vol. 10, art. 246, 2019.

S. BROWNING *ET AL.*, Analysis of human sequence data reveals two pulses of archaic Denisovan admixture, *Cell*, vol. 173, pp. 53-61, 2018.

V. SLON *ET AL.*, The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father, *Nature*, vol. 561, pp. 113-116, 2018.

D. SCHRIDER ET A. KERN, S/HIC: Robust identification of soft and hard sweeps using machine learning, *Plos Genet.*, vol. 12(3), art. e1005928, 2016.

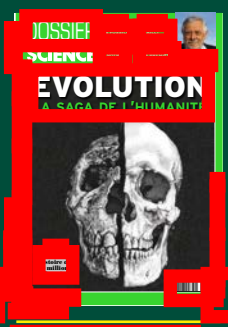
J. LACHANCE *ET AL.*, Evolutionary history and adaptation from high-coverage whole-genome sequences of diverse African hunter-gatherers, *Cell*, vol. 150, pp. 457-469, 2012.

POUR LA SCIENCE
Édition française de Scientific American

HORS-SÉRIE

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT !

N° 93 (oct. 16
réf. DO093



N° 94 (janv. 17
réf. DO094

N° 95 (avr. 17
réf. DO095

N° 96 (août 17
réf. DO096

N° 97 (nov. 17
réf. DO097

N° 98 (févr. 18
réf. DO098

N° 99 (mai 18
réf. DO099

N° 100 (août 18
réf. DO100

N° 101 (nov. 18
réf. DO101

N° 102 (fév. 19
réf. DO102

N° 103 (avr. 19
réf. DO103

N° 104 (juil. 19
réf. DO104

RETROUVEZ L'ENSEMBLE DES ANCIENS NUMÉROS SUR **BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR/HORS-SERIE.HTML**

À retourner accompagné de votre règlement à :
Pour la Science – Service VPC – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email : pourlascience@abopress.fr

☐ **OUI**, je commande des numéros de **Pour la Science Hors-série**, au tarif unitaire de 10,90 €.

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à 5 chiffres correspondant aux numéros commandés :

1re réf.		x 10,90 € =	10,90 €
2e réf.		x 10,90 € =	
3e réf.		x 10,90 € =	
4e réf.		x 10,90 € =	
5e réf.		x 10,90 € =	
6e réf.		x 10,90 € =	

TOTAL À REGLER ____ €

Offre valable jusqu'au 31/12/2019 en France Métropolitaine. Pour une livraison à l'étranger, merci de consulter **boutique.pourlascience.fr**

Les informations que nous collectons dans ce bon de commande nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour La Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. *Pour la Science* ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à *Pour la Science*. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-donnees-pls Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou vous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal ____ Ville : .....

Téléphone ____

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ **Par chèque** à l'ordre de *Pour la Science*

☐ **Carte bancaire**

N° ____ ____ ____ ____

Date d'expiration ____ ____

Clé (les 3 chiffres au dos de votre CB) ____

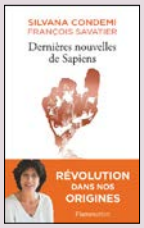
Signature obligatoire :

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012 - 75680 Paris Cedex 14 – SARL au capital de 32000 € – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814Z

PLUS SIMPLE, PLUS RAPIDE

ABONNEZ-VOUS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR

À LIRE EN PLUS



Dernières nouvelles de Sapiens Révolution dans nos origines

S. CONDEMI ET F. SAVATIER

FLAMMARION, 2018

(160 PAGES, 12 EUROS)

Homo sapiens est décidément une drôle d'espèce. On le pensait apparu il y a 200 000 ans, et voilà qu'on détecte sa présence bien plus tôt, et sur tout le continent. Pire, ou mieux, comme on voudra : la génétique a montré qu'il y a peu nous partagions cette planète avec d'autres espèces humaines désormais disparues et avec lesquelles nous nous sommes métissés ! C'est dire l'urgence de faire le point sur nos ancêtres et d'écouter les dernières nouvelles de Sapiens.

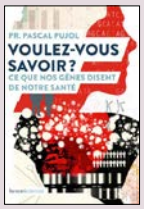
Origines : l'ADN a-t-il réponse à tout ?

PIERRE DARLU

LE POMMIER, 2016

(128 PAGES, 7,90 EUROS)

Comment l'ADN peut-il nous aider à remonter à la rencontre de nos ancêtres, proches ou lointains parents ? Que permet-il de plus que la paléontologie ou l'archéologie ? Que nous livre-t-il de la grande et de la petite histoire de l'humanité ? Mais que penser de l'intérêt croissant pour la biologisation de nos origines et des sociétés qui « vendent » des ancêtres à partir d'échantillons d'ADN ? Cela ne va-t-il pas à l'encontre d'une vision plus « métissée » de l'humanité ?



Voulez-vous savoir ? Ce que nos gènes disent de notre santé

PASCAL PUJOL

HUMENSCIENCES, 2019

(184 PAGES, 20 EUROS)

Nos prédispositions génétiques touchent le cancer, les maladies cardiaques, certaines pathologies rares. Les progrès de la génétique permettent aujourd'hui de prédire un nombre croissant de ces maladies afin de mieux les soigner en les dépistant plus tôt, voire de les éviter. Jusqu'où faut-il aller ? Que dire à cette jeune femme porteuse d'un gène héréditaire de cancer du sein ? Faut-il étendre les tests génétiques à la population générale ? Pour aider à répondre à ces questions, l'auteur nous fait vivre les situations auxquelles il est quotidiennement confronté.

L'ADN, un outil généalogique

NATHALIE IOVANOVIC-FLORICOURT

ARCHIVES ET CULTURE, 2019

(112 PAGES, 12 EUROS)

Les tests ADN font non seulement l'objet de débats éthiques et médicaux, mais leur autorisation à des fins de loisir généalogique est de plus en plus réclamée. Le cadre législatif actuel vole en éclat, les généalogistes étant très nombreux à demander des tests à l'étranger et à retrouver des cousins par ce biais. Dans ce guide actualisé, l'autrice rappelle les contraintes légales et donne aussi tous les outils d'analyse permettant d'interpréter et d'utiliser au mieux les résultats d'un test et les comparaisons avec les bases de données génétiques.

BANDE DESSINÉE

La génétique en BD

LARRY GONICK

LAROUSSE, 2016

(240 PAGES, 17,99 EUROS)

Pour ceux qui ont tout oublié, une bande dessinée bourrée d'humour qui explique, depuis les fondamentaux jusqu'aux mécanismes les plus complexes, le monde merveilleux de la génétique. Une progression pédagogique et amusante : les observations de l'hérédité depuis la nuit des temps (un chapitre hilarant), les lois de Mendel, la cellule, les chromosomes, la modélisation de l'ADN par Watson et Crick, la transmission des gènes dominants et récessifs, la synthèse des protéines, le génie génétique… Un équilibre subtil entre le dessin scientifique et l'humour de bandes dessinées

RENDEZ-VOUS

P. 110

REBONDISSEMENTS
DES ACTUALITÉS SUR
DES SUJETS ABORDÉS
DANS LES HORS-SÉRIES PRÉCÉDENTS

P. 114

DONNÉES À VOIR
DES INFORMATIONS
SE COMPRENNENT MIEUX
LORSQU'ELLES SONT MISES EN IMAGES

P. 116

LES INCONTOURNABLES
DES LIVRES, DES EXPOSITIONS,
DES SITES INTERNET, DES VIDÉOS,
DES PODCASTS… À NE PAS MANQUER

P. 118

SPÉCIMEN
UN ANIMAL ÉTONNANT CHOISI
PARMI CEUX PRÉSENTÉS SUR
LE BLOG « BEST OF BESTIOLES »

P. 120

ART & SCIENCE
COMMENT UN ŒIL SCIENTIFIQUE
OFFRE UN ÉCLAIRAGE INÉDIT
SUR UNE ŒUVRE D'ART

HORS-SERIE N° 104 : OCEANS

Corail : un problème de synchronisation

Le réchauffement climatique et d'autres facteurs font peser une menace jusqu'alors insoupçonnée sur les récifs coralliens : l'asynchrone libération des gamètes, qui nuit à leur reproduction.

L'avenir incertain des récifs coralliens était une des préoccupations du *Hors-Série* n° 104 : «Océans. Le dernier continent à explorer». De fait, les menaces qui pèsent sur ces édifices et les organismes qui les produisent sont légion : la surpêche, la pollution, l'acidification des océans, le réchauffement des eaux océaniques… Tom Shlesinger et Yossi Loya, de l'université de Tel Aviv, en Israël, viennent d'ajouter un nouveau péril à la liste. Et il est particulièrement sournois.

Au début de l'été, la nuit, les eaux chaudes qui abritent le corail se voient soudain troublées. C'est que les coraux, le plus souvent hermaphrodites, ont pondu. La mer se remplit de millions d'ovules colorés (rose, vert, jaune…) ainsi que de nuages géants de spermatozoïdes. Les gamètes remontent vers la surface en une neige inversée et, au gré des rencontres, fusionnent en œufs, de futurs petits polypes qui iront construire de nouveaux édifices. La saison des amours est brève, quelques heures pendant une ou deux nuits. La synchronisation de la libération des deux types de gamètes est donc cruciale. Sa réussite repose sur des réglages précis à plusieurs échelles de temps : de celle du mois pour la gamétogenèse à celle de la minute pour la libération des gamètes. Cette belle mécanique est désormais grippée.

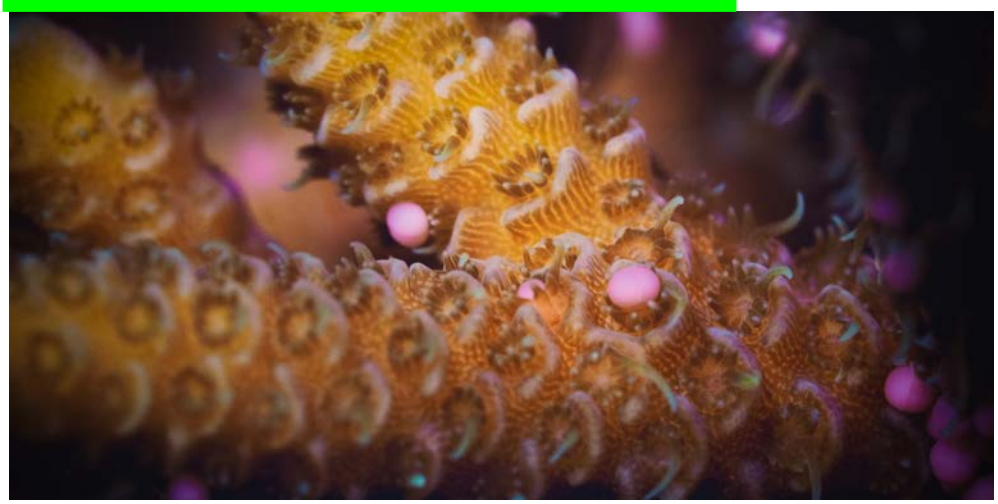
Les deux biologistes ont suivi pendant plusieurs années des récifs, en mer Rouge, à Eilat et à Aqaba, et ont comparé les données recueillies au même endroit il y a trente ans. Le constat est accablant. Pour trois des cinq espèces suivies, la synchronicité de la libération des gamètes est perdue. Plus précisément, les coraux fraient petit à petit et sur une période s'étalant jusqu'à deux mois, plutôt qu'en une seule fois. Les chances de fertilisation sont drastiquement diminuées, et la survie des espèces menacée.

Comment expliquer ce dérèglement ? Selon les auteurs de l'étude, on peut incriminer le réchauffement des eaux, et vraisemblablement la pollution qui perturberait le cycle hormonal du corail. La pollution lumineuse pourrait, elle aussi, être en cause.

Le danger est insidieux, car « le récif lui-même n'est pas menacé », explique Tom Shlesinger. « Mais certaines espèces qui semblent actuellement abondantes pourraient bien disparaître d'ici à quelques décennies, faute de pouvoir se reproduire. On peut aussi craindre que la désynchronisation ne commence à toucher d'autres espèces et d'autres régions du globe. » Sale temps pour le corail !

T. SHLESINGER ET Y. LOYA, *SCIENCE*, VOL. 365, PP. 1002-1007, 2019

Les premiers ovules de ce corail sont libérés en mer. Ont-ils une chance d'être fertilisés ?



Dépression et bains de forêts

Les bienfaits des bains de forêts (*Shinrin-yoku* en japonais) ont été abordés dans le *Hors-Série* n° 101 : « La révolution végétale ». Akemi Furuyashiki et ses collègues de l'université de Hiroshima, au Japon, viennent d'en apporter une nouvelle preuve. Ils ont suivi quelque 455 travailleurs, dont 37 % présentaient des tendances dépressives, après de tels bains de forêts, et ont comparé les bienfaits de ce séjour dans les deux groupes. Tous les participants ont vu leur tension artérielle et leur pouls s'améliorer. Et surtout, l'humeur (mesurée par des tests calibrés) des travailleurs dépressifs a retrouvé les niveaux mesurés chez les autres individus.

A. FURUYASHIKI *ET AL.*, *ENVIRON. HEALTH PREV. MED.*, VOL. 24(1), 46, 2019

Approcher π

Le nombre π était une des stars du *Hors-Série* « Les nombres » où l'on s'intéressait notamment aux façons de l'approcher par des nombres rationnels comme 22/7, 355/113… La qualité de ces approximations est au cœur de la conjecture proposée en 1941 par Richard Duffin et Albert Schaeffer, qui vient d'être démontrée par James Maynard et Dimitris Koukoulopoulos. En 1837, Dirichlet avait montré que pour tout irrationnel, il existe une infinité de fractions qui s'approchent autant qu'on le souhaite, à mesure que le dénominateur augmente. La conjecture Duffin-Schaeffer approfondit cette relation entre précision de l'approximation et taille du dénominateur. Elle entraîne notamment l'alternative suivante : selon les paramètres choisis, vous pouvez approcher soit presque tous les irrationnels, soit quasiment aucun. La démonstration explique cette dichotomie. L'usage de graphes pour parvenir à ce résultat de théorie des nombres a surpris la communauté, peut-être plus encore que le résultat lui-même !

D. KOUKOULOPOULOS ET J. MAYNARD, ARXIV.ORG/ABS/1907.04593

HORS-SERIE N° 102 : MEMOIRE

Alzheimer, entre le gris et le blanc

Conséquence du vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer touchera de plus en plus d'individus à travers le monde, rappelait le *Hors-Série* n° 102 : «Les mutations de notre mémoire». Il importe donc de bien comprendre l'évolution de la maladie et de poser un diagnostic le plus tôt possible pour espérer, un jour, la traiter, quand des traitements auront été mis au point. Yue Zhao, de l'université Hebei, à Baoding, en Chine, ont exploré une piste inédite.

On s'attend à ce que la matière grise du cerveau (elle réunit l'ensemble des corps cellulaires des neurones) soit la plus intensément touchée dans le déclin cognitif. Ce n'est pas le cas. Plusieurs anomalies de la substance blanche (principalement composée des axones des neurones) ont été associées à la maladie d'Alzheimer. En outre, les signes caractéristiques de la maladie (les peptides bêta-amyloïdes qui s'accumulent en plaques et les protéines tau hyperphosphorylées) se trouvent aussi bien dans la substance blanche que la matière grise. Les liens entre substance blanche et matière grise dans la maladie d'Alzheimer sont plus profonds encore.

Par diverses méthodes d'imagerie, les biologistes chinois ont comparé le cerveau de malades à ceux d'individus sains. Les résultats montrent une notable différence de connectivité fonctionnelle (des liens entre zones partageant des fonctions identiques) entre la substance blanche et la matière grise, un peu partout dans le cerveau, comme si, à mesure que la maladie progresse, le cerveau se séparait en deux zones...

Selon les chercheurs, le suivi par imagerie de cette connectivité fonctionnelle serait un biomarqueur important de l'évolution de la maladie, et ce, dès les premiers stades.

Y. ZHAO *ET AL.*, *BRAIN BEHAV.*, PRÉPUBLICATION EN LIGNE, 2019

HORS-SERIE N° 103 : NOMBRES

La vie, l'univers, le reste… et la somme des cubes

Le nombre 42 est bien la somme des cubes de trois entiers. C'était le dernier nombre inférieur à 100 pour lequel ce n'était pas prouvé.

Le nombre 42 a été le dernier (parmi ceux inférieurs à 100) à livrer les trois nombres dont il est la somme des cubes.

Il est des nombres qui se distinguent des autres sans en avoir l'air, et le *Hors-Série* n° 103 : «L'ordre caché des nombres» racontait les secrets de quelques-uns. Ainsi en va-t-il de 42 ! Pour quelle raison ? Il est certes la réponse à la grande question sur la vie, l'univers et le reste qui est posée dans le *Guide du routard galactique*, de Douglas Adams, mais il est aussi, parmi les entiers inférieurs à 100, le seul pour lequel on ignorait s'il était la somme de trois cubes. Il vient de rentrer dans le rang grâce aux efforts d'Andrew Booker, de l'université de Bristol, en Grande-Bretagne. Ce mathématicien a en effet trouvé les trois entiers x, y et z, tel que $x^3 + y^3 + z^3 = 42$.

Le problème avait été posé en 1954 par Louis Mordell, de l'université de Cambridge. Les cas simples ont été rapidement résolus et les cas impossibles écartés. Ces derniers consistent en tout nombre égal à 4 ou 5 *modulo* 9, c'est-à-dire ceux dont le reste de la division par 9 est égal à 4 ou 5 : soit 4, 5, 13, 14, 22, 23… Mais certains nombres ont longtemps résisté aux assauts des mathématiciens. Une solution pour 74 a été trouvée en 2016, et une autre pour 33 seulement en mars 2019, restait 42. Pour en venir à bout, Andrew Booker a utilisé un algorithme de sa composition, avec lequel il avait déjà fait tomber 33. Cependant, le superordinateur de son université était impuissant pour 42. Il s'est alors tourné vers Andrew Sutherland, du MIT, un spécialiste du calcul parallèle, et a avec lui utilisé Charity, un «ordinateur virtuel international» fonctionnant avec les disponibilités de 500 000 ordinateurs personnels. Après l'équivalent de millions d'heures de calcul, la réponse est tombée. $42 = (-80538738812075974)^3 + 80435758145817515^3 + 12602123297335631^3$.

Et à l'instar de celui du *Guide du routard*, l'ordinateur est formel : «J'ai vérifié très soigneusement et c'est incontestablement la réponse exacte.» Le problème reste désormais ouvert pour quelques nombres inférieurs à 1 000 : 114, 165, 390, 579, 627…

LE COMMUNIQUÉ DE L'UNIVERSITÉ DE BRISTOL : HTTP://BIT.LY/2UB-QUA1

HORS-SÉRIE N° 101 : VÉGÉTAL

Pour une bonne santé des arbres en ville

Le bien-être des citadins passe par une couverture arborée florissante. Le bien-être des arbres passe par des sols et un environnement sains.

Les nombreux projets de forêts urbaines et de végétalisation des villes, à Paris notamment, mais aussi à Tokyo, à Monaco… en attestent, les arbres améliorent le confort des citadins. Le *Hors-Série* n° 101 : « La révolution végétale » détaillait les nombreux services écologiques rendus par les arbres en ville : diminution de la chaleur, lutte contre la pollution, amélioration du bien-être des habitants… Pour bien faire, et pérenniser ces bienfaits, les autorités publiques doivent aussi penser à la santé des essences plantées. C'est le sens des travaux de Tomasz Kleiber, de l'université de Poznań, en Pologne.

Ils se sont intéressés aux facteurs, biotiques ou non, qui influencent le bien-être des arbres plantés, souvent malmenés par la pollution, les activités humaines, une météorologie peu favorable… Leur objectif était d'analyser la composition chimique des sols (micro et macroéléments, sodium, métaux lourds…) et l'état nutritionnel des tilleuls à petites feuilles (*Tilia cordata*) et des marronniers d'Inde (*Aesculus hippocastanum*) de Poznań, à l'ouest du pays. L'étude a porté sur quelque 643 arbres, répartis en différents endroits de la ville, parcs ou non.

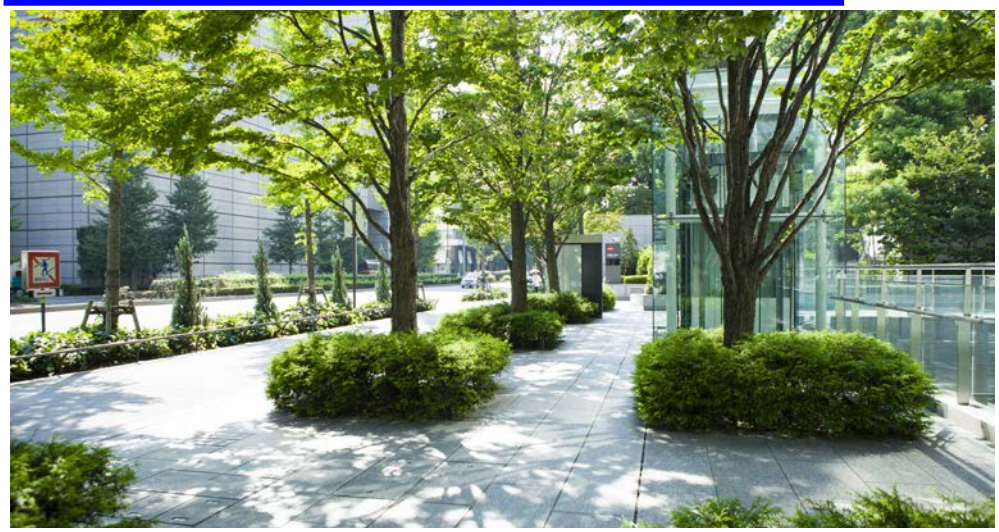
L'état général des arbres (racines, tronc, houppier…) était plutôt satisfaisant. De fait, il s'agit d'arbres à feuilles caduques : les conifères tolèrent moins bien les conditions de vie en ville, en particulier les fortes concentrations en SO_2 et NO_2. À l'inverse, les arbres à feuilles caduques sont plus sensibles à l'ozone. Le sel utilisé pour le déneigement est quant à lui nuisible aux plantes poussant à côté des arbres.

Qu'ont livré les analyses chimiques ? Le plus souvent, les sols des deux espèces prises en compte étaient plutôt alcalins, un état dû à l'importante concentration en calcium, et à une faible teneur en sels. La contamination par le plomb et le cadmium était minime. Par ailleurs, une corrélation entre la quantité de manganèse et l'état de santé des feuilles a été mise en évidence.

Forts de ces résultats, Tomasz Kleiber et ses collègues préconisent une sorte de composition idéale des sols pour une santé optimale de deux espèces. Vont-ils l'envoyer à Anne Hidalgo et à ses conseillers en espaces verts ? Ce serait une bonne idée.

T. KLEIBER *ET AL.*, *PLOS ONE*, VOL. 14(8), E0221514, 2019.

Les arbres en ville ne feront profiter les habitants de leurs bienfaits qu'à condition d'être eux-mêmes dans des environnements favorables à leur croissance.



Mémoire de travail audiovisuelle

Le mémoire de travail, décrit dans le [illegible] mutations de notre mémoire », est un maintien temporaire des informations permettant leur manipulation. Elle est souvent étudiée pour des sens pris séparément. Le groupe de Yuan Jun Xie, de la quatrième université médicale miliaire, à Shanxi, en Chine, a voulu savoir ce qu'il en était pour des stimuli multimodaux, en l'occurrence audiovisuels. Par IRM, les neurologues ont montré que le gyrus angulaire et le gyrus frontal moyen sont impliqués dans la mémoire de travail dédiée à ces informations reçues *via* différents organes sensoriels.

Y. XIE *ET AL.*, *NEUROPSYCHOLOGIA*, VOL. 133, 107189, 2019.

Plancton et PET

Le *Hors-Série* n° 104 : « Océans, le dernier [illegible] alertait sur les dangers du plastique pour les organismes marins. Silvia Casabianca, de l'université d'Urbino, en Italie, et ses collègues, ont étudié par résonance paramagnétique électronique les interactions de deux espèces planctoniques avec le polytéréphtalate d'éthylène (PET). Les algues diatomées *Skeletonema marinoi* croissent exponentiellement avec le temps sur le plastique. En cause, des groupes de siloxane (à base de silicium) présents à la surface du squelette de la cellule. À l'inverse, le dinoflagellé *Lingulodinium polyedrum* n'a que peu d'affinités pour la surface et y « roule ». Afin mieux comprendre ces interactions, on peut espérer les contrer.

S. CASABIANCA *ET AL.*, *CHEMOSPHERE*, VOL. 238, 124560, 2020.

ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE

OFFRE D'ABONNEMENT

DURÉE LIBRE

2 FORMULES AU CHOIX

	FORMULE PAPIER + HORS SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier 12 numéros par an	✓	✓
Le magazine en version numérique 12 numéros par an		✓
Le hors-série papier 4 numéros par an	✓	✓
Le hors-série en version numérique 4 numéros par an		✓
Accès à pourlascience.fr actus, dossiers, archives depuis 1996		✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	**6,50 €** PAR MOIS **31 %**	**8,20 €** PAR MOIS **43 %**

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à :

Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email : pourlascience@abopress.fr

PAG19STDDOS

☑ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en prélèvement automatique**

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher) et je complète l'autorisation de prélèvement ci-dessous

☐ FORMULE **PAPIER + HORS SÉRIE**
12 n° du magazine papier
4 Hors-série papier
6,50 € PAR MOIS **-31 %**
PPV6E5

☐ FORMULE **INTÉGRALE**
12 n° du magazine (papier et numérique)
4 Hors-série (papier et numérique)
Accès illimité aux contenus en ligne
8,20 € PAR MOIS **-43 %**
IPV8E20

2 / Mes coordonnées

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal |_|_|_|_|_| Ville : .....
Tél. : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
E-mail : ..... @ .....
(indispensable pour la formule intégrale)

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / Mandat de prélèvement SEPA

En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de 8 semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom : ..... Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal |_|_|_|_|_| Ville : .....

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

IBAN |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|
(Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom : .....
Adresse : .....
Code postal |_|_|_|_|_| Ville : .....

Date et signature

Organisme Créancier : Pour la Science
[illegible] N° ICS FR92777426900
N° de référence unique de mandat (RUM)

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

4 / MERCI DE JOINDRE IMPÉRATIVEMENT UN RIB

Réduction par rapport au prix de vente en kiosque et l'accès aux archives numériques. Durée d'abonnement : 1 an. Délai de livraison : dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre valable jusqu'au 31/03/2021 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site https://boutique.pourlascience.fr. Photos non contractuelles.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour la Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. *Pour la Science* ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à *Pour la Science*. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-donnees-pls. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

Groupe Pour la Science - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris Cedex 14 – Sarl au capital de 32 000€ – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814Z

TEMPERATURE
32.350 °C

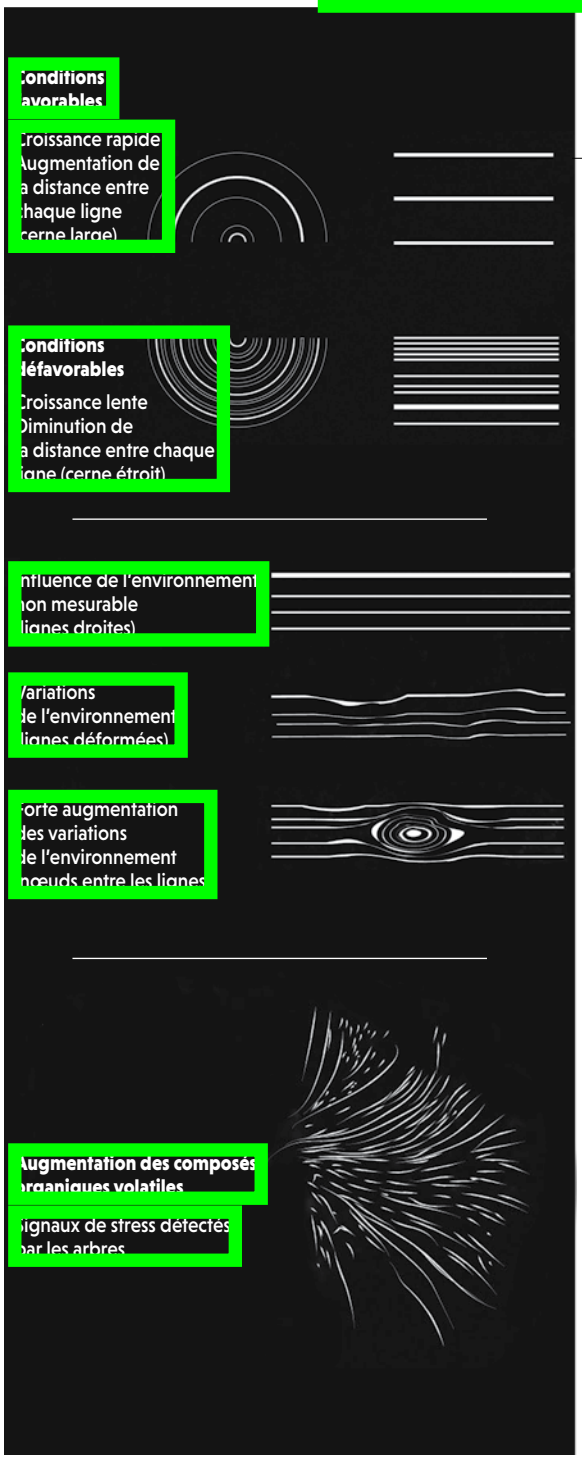
Un arbre en direct

Grâce à une série de capteurs, une installation artistico-scientifique rend compte de la croissance d'un arbre en temps réel

Connaissez-vous la dendrochronologie? C'est l'art de faire parler les cernes de croissance d'un arbre. Chaque année, sous des latitudes tempérées, les arbres produisent au niveau de leur tronc une nouvelle couche de bois, un cerne. Leur étude fournit une méthode de datation des pièces de bois, et aide à reconstituer les climats anciens (pollution atmosphérique, température, pluviométrie…). En effet, la croissance d'un cerne est particulièrement dépendante de l'environnement: par exemple, le cerne est étroit les années sèches et plus large les années pluvieuses. C'est pour rendre compte de cette sensibilité que l'artiste néerlandais Thijs Biersteker et le botaniste italien Stefano Mancuso ont installé *Symbiosia* dans les jardins de la Fondation Cartier, à l'occasion de l'exposition « Nous les arbres ».

Cette datavisualisation crée en direct des « cernes numériques » à partir de données réelles provenant de deux arbres du jardin. Douze capteurs (pour 1 800 points de données) placés sur et autour des arbres mesurent en temps réel la température de l'air et celle du sol, l'humidité, la pluie, les rayonnements, la quantité de dioxyde de carbone dans l'atmosphère, la présence de composés organiques volatils… Ces données sont ensuite traduites sur deux grands écrans en une coupe de tronc un cerne est généré chaque seconde. Le temps est raccourci pour mieux constater l'influence des perturbations environnementales. Ainsi, une forte perturbation de l'environnement s'inscrit sous la forme d'un nœud dans le tronc virtuel (*voir ci-contre*).

Selon Thijs Biersteker, *Symbiosia* donne la parole aux arbres et leur permet de participer à l'un des plus importants débats actuels: celui qui concerne le réchauffement climatique.

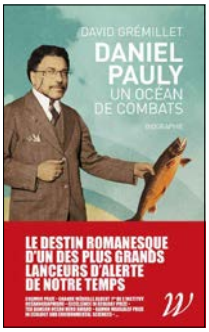


Exposition « Nous les Arbres », jusqu'au 10 novembre 2019, à la Fondation Cartier pour l'art contemporain, à Paris. bit.ly/FC-Arbres

À LIRE

Le Parrain
Au cœur d'un clan d'éléphants
CAITLIN O'CONNELL
ACTES SUD, MONDES SAUVAGES, 2019
(320 PAGES, 23 EUROS)

Le parrain du titre, c'est Greg. Mais il ne règne pas sur une mafia sicilienne. Son clan est un groupe d'éléphants mâles vivant dans le nord-est du parc national d'Etosha, au nord de la Namibie. Géant parmi les géants, son autorité est longtemps restée incontestée, mais elle vacillera jusqu'à ce qu'un éléphant plus jeune et plus fort le détrône. Dans cet ouvrage publié en partenariat avec l'Association pour la protection des animaux sauvages, l'autrice, spécialiste en éthologie à l'université Stanford, aux États-Unis, raconte plus de vingt ans d'observation près du point d'eau de Mushara, là où tout se joue: les alliances, les trahisons, les allégeances, les affrontements...
On fait la connaissance de Kevin, le bagarreur (celui qui évincera Greg), Jack Nicholson, le beau parleur, Mike, le bras droit pacifique, mais aussi Beckham, Willie et même le Prince Charles! Caitlin O'Connell et ses collègues, américains et namibiens, à force d'analyses génétiques des excréments, des moyens de communications infrasonores, des rituels de chacun, notamment lors de périodes de *musth* (le rut) ont reconstitué l'histoire immémoriale de l'ascension puis du déclin d'un seigneur de la savane. Et d'espérer que ces «études pouvaient d'une manière ou d'une autre aider les éléphants à échapper à un destin paraissant que trop prévisible». Un drame shakespearien sous le soleil de Namibie!



Daniel Pauly
Un océan de combats
DAVID GRÉMILLET
WILD PROJECT, 2019
(408 PAGES, 22 EUROS)

Connaissez-vous Daniel Pauly? Non? Tentez de poser la question à votre poissonnier. Mais auparavant, lisez la biographie que consacre David Grémillet, océanographe et directeur de recherche au Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive de Montpellier, à ce biologiste franco-canadien reconnu comme l'un des plus grands spécialistes au monde des ressources halieutiques. Professeur à l'université de Colombie-Britannique, à Vancouver, au Canada, il a passé sa vie à identifier et établir l'ampleur de la surpêche mondiale, notamment à travers l'ambitieux projet *Sea around us*, dont l'objectif est de cartographier les prises de pêche sur tous les océans, rien de moins.
A le suivre depuis sa naissance à Paris, en 1973, et son enfance particulièrement malheureuse en Suisse, loin de la mer, en passant par les États-Unis, où à la recherche de sa famille (son père était un GI afro-américain) il tombe en plein Black Power, on découvre le parcours hors-norme d'un des plus grands lanceurs d'alerte de notre temps. C'est lui qui, par exemple, a montré comment la pêche en eau profonde détruit des espèces dont le cycle de reproduction est très long, trop pour permettre un renouvellement des stocks. En 2003, le magazine *Scientific American* le classe parmi les cinquante scientifiques les plus influents du moment. Un ouvrage salutaire qui devrait inspirer les politiques publiques. Sinon, prévient-il, «un jour il ne restera que du poisson d'élevage et du surimi». Vous pouvez en parler avec votre poissonnier!

À VOIR

Ebola comme si vous y étiez

En 1989, apparaît dans la région de Washington un virus inconnu chez un chimpanzé du laboratoire. Les analyses montrent qu'il s'agit d'un virus Ebola (du genre *Ebolavirus* et de l'espèce *reston*, du nom d'une commune de Virginie), l'un des virus les plus virulents connus, fatal dans 20 à 90% des cas selon l'espèce virale (on en connaît six). Une équipe de médecins militaires va alors tout faire pour empêcher le virus de se propager dans la population. Inspirée de ces faits réels et du best-seller du journaliste Richard Preston paru en 1995, la série *Hot zone*, proposée par *National Geographic*, raconte dans le détail cette course contre la montre. Le soin apporté à la reconstitution des pratiques sanitaires, comme l'entrée en zone ultra-sécurisée P4, en fait une série tout aussi palpitante que pédagogique, riche d'enseignements. Une série à voir, d'autant plus que l'actualité la rattrape: une épidémie d'Ebola progresse rapidement dans les trois provinces de l'est de la République démocratique du Congo (RDC), où elle a fait plus de 2000 morts en quelques semaines.

À découvrir ici: http://bit.ly/NG-TH

A TELECHARGER

Soigner son jardin

Vos fraisiers font grise mine? Peut-être est-ce à cause d'un insecte invasif débarqué en France en 2010. Pour le savoir, consulter l'application VigiJardin, développée par l'Inra de Bordeaux et la Société nationale d'horticulture de France, s'impose. Il s'agit d'un outil de reconnaissance par l'image: vous sélectionnez une famille, (potager, ornement...) puis l'espèce (carotte, tomate...) et enfin choisissez parmi plusieurs photos celle qui correspond le plus à votre cas. Vous obtiendrez alors toutes les informations nécessaires sur le bioagresseur (virus, bactérie, champignon, insecte...) qui nuit à la bonne santé de vos plantes, à commencer par les méthodes de prévention et de contrôle. Riche des 85 principaux couples de plantes/bioagresseurs, l'application a également un volet contribution *via* lequel vous pouvez faire état d'une attaque particulière.

http://bit.ly/App-V

A REGARDER

Un destin de cachet

Lors de votre dernier mal de tête, vous avez avalé [illegible] êtes-vous demandé à quoi ressemble la «vie» du comprimé ingéré dans votre corps, lorsqu'il entre en contact avec un milieu aqueux? Non? Alors la vidéo de Ben Ouaniche, du studio Macro Room, à Tel Aviv, en Israël, comblera cette lacune. Il a filmé, en mode macro et en *time lapse*, la dissolution – où plutôt la désintégration – de cachets, de gélules plongés dans un récipient. C'est spectaculaire et déroutant! Tout n'est que bulles, suintements, crépitements, explosions... D'autres vidéos du même acabit sont à découvrir sur son site.

https://vimeo.com/benouaniche

A VISITER

L'arbre qui révèle la forêt

« La Forêt monumentale », une biennale d'art sous la forme d'un parcours d'œuvres monumentales est à découvrir en forêt, près de Rouen.

Faire de la balançoire accrochée à un arbre couché, converser avec un rocher, grimper sur un serpent géant, danser avec des oiseaux, se connecter aux arbres... ce sont quelques-unes des propositions faites aux visiteurs de la «Forêt monumentale», un projet au long cours piloté par la métropole Rouen-Normandie en collaboration avec l'Office national des forêts. L'idée? Offrir un parcours de 4 kilomètres le long duquel on découvre la forêt à travers le prisme de l'artistique et du ludique.

Lors de l'appel à projet, 401 propositions ont été envoyées de la part d'artistes, de plasticiens, de designers et d'architectes de 28 pays. Au final, 13 projets ont été retenus, chacun offrant une proposition artistique permettant d'appréhender la forêt autrement en favorisant la mise en scène de la nature environnante. L'événement est aussi un projet de territoire qui associe un grand nombre de collectivités et d'acteurs culturels ou touristiques locaux avec comme objectif de valoriser le riche patrimoine forestier de la métropole.

Un exemple d'œuvre retenue? La pieuvre géante du Français Roland Cros. L'animal en bois, posé sur ses tentacules, est accroché à trois hêtres. La tête de l'animal fait office de cabane perchée où les visiteurs peuvent se reposer, jouer ou méditer. L'installation qui renverse les rapports d'échelle, est, pour son auteur, un objet de réflexion sur notre place dans l'ordre du vivant. Un autre? L'architecte François Arnawout a disposé en forme d'escargot autour d'un grand arbre 128 tubes rectangulaires en inox poli miroir. Entre jeux de lumière et réflexion, l'effet de surprise est total pour les visiteurs invités à enlacer l'arbre.

La manifestation, prévue pour deux ans jusqu'en septembre 2021, est une version enrichie des bains de forêt (*shinrin-yoku* en japonais), cette pratique ancestrale qui consiste à se promener dans les bois, les sens en éveil. Les bénéfices, prouvés, sont nombreux: système immunitaire renforcé grâce aux molécules libérées par les arbres, baisse de la pression artérielle, amélioration de la concentration et de la mémoire... Avec la forêt monumentale, vous ajoutez à ces bienfaits pour le corps une nouvelle vision, insolite, du dialogue entre les humains et la nature.

« La Forêt monumentale », forêt Verte, métropole Rouen-Normandie, jusqu'en septembre 2021.
Pour en savoir plus : http://www.laforetmonumentale.fr

La Floride, un sacré Graal pour les pythons !

Depuis les années 1980, les pythons ont envahi la Floride, et particulièrement la région marécageuse des Everglades. Ils y déciment la faune locale, soit qu'ils soient en concurrence avec, soit qu'ils la dévorent. Pour mieux combattre ce fléau rampant et nageant, il convient de mieux le connaître. Les résultats de Margaret Hunter, de l'institut d'études géologiques des États-Unis, à Gainesville, en Floride, et de ses collègues, vont dans ce sens.

On pensait avoir uniquement affaire à des pythons birmans (*Python bivittatus*), mais les analyses génétiques des chercheurs ont mis en évidence une hybridation avec une autre espèce, le python molure (*Python molurus*). Ce n'est pas une bonne nouvelle, car l'invasion consiste donc en deux lignées différentes, ce qui offre un plus grand éventail d'adaptations possibles, et donc un plus grand territoire à conquérir.

M. Hunter *et al.*, *Ecol. Evol.*, vol. 8, pp. 9034-9047, 2018

Cette photographie est extraite du blog *Best of Bestioles* : http://bit.ly/PLS-BOB

Léonard de Vinci, maître géologue

Le décor de *La Vierge aux rochers* conservée au Louvre témoigne, chez Léonard de Vinci, d'une connaissance approfondie de la géologie

Dans les années 1480, Léonard de Vinci, arrivé de Toscane, s'installe à Milan, au service du puissant duc Ludovic Sforza. À cette époque, il reçoit la commande de la confrérie de l'Immaculée Conception: le panneau central d'un retable d'une nouvelle chapelle montrant la Vierge Marie, son enfant, des anges et deux prophètes. Il n'en fera qu'à sa tête et remplacera les prophètes par un saint Jean-Baptiste enfant: c'est *La Vierge aux rochers*, exposée au Louvre, à Paris. Les commanditaires refusent l'œuvre, sans doute à cause de l'importance prise par le saint dans la composition. Une seconde version plus conforme aux attentes sortira de l'atelier du maître, conservée à la National Gallery de Londres, mais dans quelle mesure le maître y a-t-il participé?

Laissons la Vierge à son enfant, et penchons-nous avec la géologue et historienne de l'art Ann Pizzorusso sur les rochers, ceux de la version du Louvre. Selon elle, le décor est en parfait accord avec ce que l'on peut voir dans la nature. La précision géologique est remarquable. L'essentiel des parois est constitué de grès, une roche sédimentaire, sauf dans la partie supérieure et à droite du tableau où les formations rocheuses sont différentes, plus nettes dans leurs contours et brillantes au soleil. On reconnaît de la diabase, une roche dite métamorphique d'origine volcanique. On distingue même sur la toile les fissures qui se forment quand la lave a refroidi.

De même, les fleurs sont parfaitement réalistes et ne sont installées que là où le grès s'est suffisamment érodé pour autoriser un enracinement. On identifie une ancolie commune, des cyclamens, des iris... Le symbolisme n'est pas oublié, et plutôt que de peindre une rose blanche, souvent choisie pour représenter la pureté du Christ, mais impensable dans une grotte, Léonard opte pour une primevère, sous le bras levé de Jésus, dont les fleurs blanches évoquent la vertu.

Qu'en est-il de *La Vierge* de Londres? Les libertés prises avec le réalisme interrogent. Par exemple, la fleur d'une jonquille est conforme à la réalité, mais la morphologie des feuilles est inexacte. De même, les rochers ressemblent plus à du calcaire qu'à du grès, ce qui n'a aucun sens dans ce contexte géologique précise Ann Pizzorusso. À l'arrière-plan, un lac glaciaire ou peut-être un fjord détonne, car il n'y a pas de fjords en Italie, et les lacs glaciaires en Lombardie ne seraient pas cernés par un relief aussi escarpé. Le tableau devrait beaucoup plus à Ambrogio de Predis, ami du maître, qu'à ce dernier. Mais cette fois, la confrérie l'avait acceptée!

A. Pizzorusso, Leonardo's Geology: The Authenticity of the Virgin of the Rocks, *Leonardo*, vol. 440, 1996.

Vous pouvez admirer la *Vierge aux rochers* à l'exposition « Léonard de Vinci », au musée du Louvre, jusqu'au 24 février 2020.

PROCHAIN HORS-SÉRIE

en kiosque le 8 janvier 2020

Le côté obscur

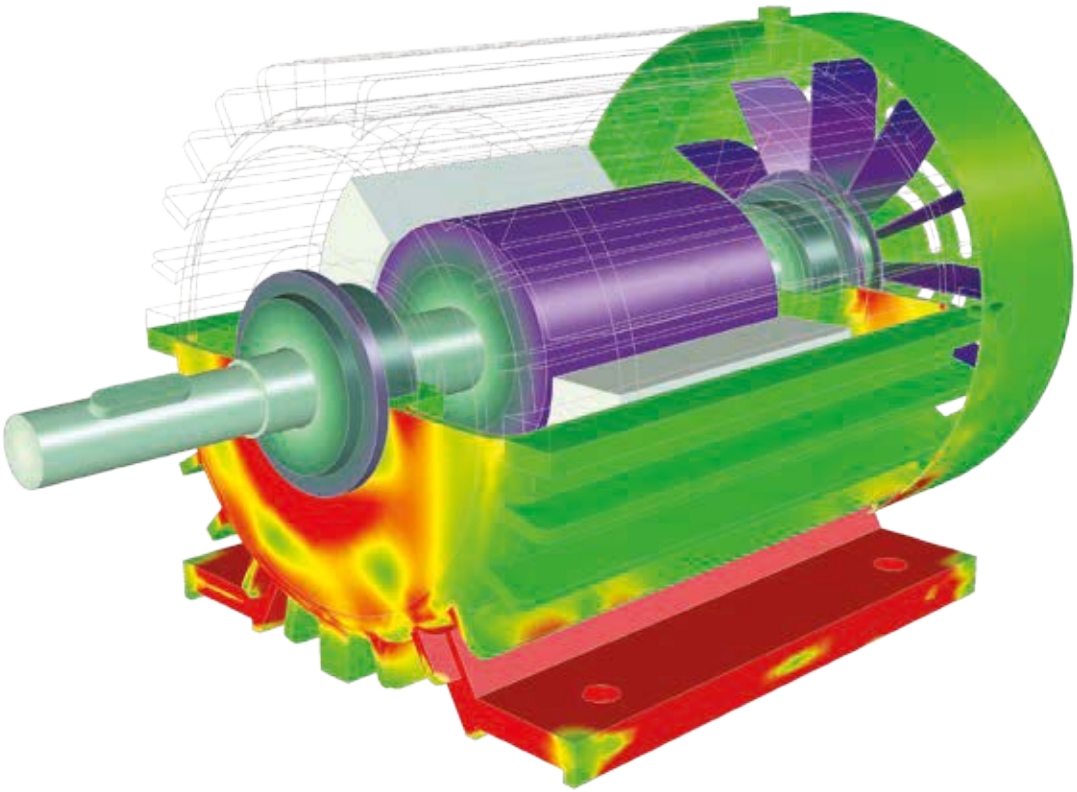
DE L'UNIVERS S'ÉCLAIRCIT

On ignore toujours de quoi sont composés 95 % de l'Univers. Matière noire, énergie sombre... la nature de ces ingrédients « inventés » pour rendre compte d'observations se dérobe toujours à l'investigation des physiciens. Peut-être pas pour longtemps, tant les nouveaux instruments et les nouvelles théories se multiplient, comme celles mettant en scène des trous noirs, ces autres objets obscurs que l'on a récemment vus sous le feu des projecteurs

Imprimé en France – Maury Imprimeur S.A. Malesherbes – N° d'imprimeur N° 239709 – N° d'édition : M07050501 – Dépôt légal : novembre 2019
Commission paritaire n° 0922K82079 du 19-09-02 – Distribution : Presstalis – ISSN 1246-7685 – Directeur de la publication et gérant : Frédéric Mériot

Si
la drépanocytose
n'était qu'un
joli papier peint,
on n'aurait pas
besoin de vous.
Ce papier peint représente
es globules rouges altérés
de Thaïs, atteinte de
drépanocytose, une maladie
génétique grave qui lui
provoque des infections et
des crises très douloureuses.
Cette maladie prend beaucoup
de place dans la vie de Thaïs
et de sa famille.
imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES
Faites un don
sur institutimagine.org
Photo : Elsa & Johanna / EURA

Inventé au 19ième siècle. Optimisé pour aujourd'hui.



Distribution des contraintes de von Mises dans le carter d'un moteur à induction avec prise en compte des effets électromécaniques.

Au 19ème siècle, deux scientifiques ont inventé séparément le moteur à induction AC. Aujourd'hui, c'est un composant commun en robotique. Comment y sommes nous arrivé, et comment les ingénieurs d'aujourd'hui peuvent-ils continuer d'améliorer ces moteurs?

Le logiciel COMSOL Multiphysics® est utilisé pour simuler des produits, des systèmes et des procédés dans tous les domaines de l'ingénierie, de la fabrication et de la recherche. Découvrez comment l'appliquer pour vos designs.

comsol.blog/induction-motor

COMSOL