

exposition
15 octobre 2019
— 9 août 2020

**sciences
et industrie**

LE BUREAU DES LEGENDES



cite-sciences.fr
#ExpoEspions
M > Porte de la Villette

TOE The Oligarchs Editions

**CANAL+**

Le Point



POUR LA
SCIENCE

Owant

Europe 1



www.pourlascience.fr

170 bis boulevard du Montparnasse – 75014 Paris
Tél. 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE

Directrice des rédactions: Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin

Révisseuses: Maud Bruguère, Anne-Rozenn Jouble

POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef: Maurice Mashaal

Rédactrice en chef adjointe: Marie-Neige Cordonnier

Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique: Philippe Ribeau-Gésippe

Community manager: Aëla Keryhuel

Conception graphique: William Londiche

Directrice artistique: Céline Lapert

Maquette: Pauline Bilbault, Raphaël Queruel,
Ingrid Leroy

Révisseuse: 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 Mériot

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.fr>

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 Florek

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 adressés par écrit à «Pour la Science S.A.R.L.», 162 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.



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 d'identité 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

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

pourlascience.fr



En couverture :
© Pour la Science

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*

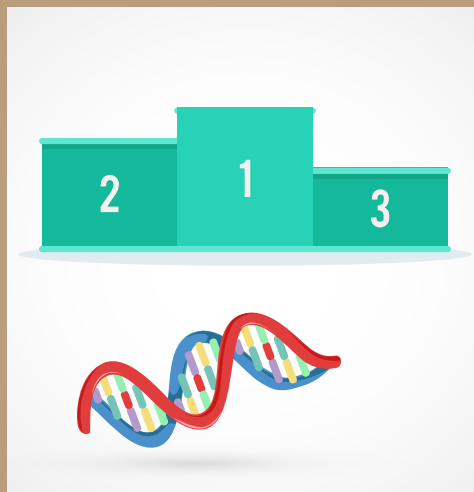
Les tests génétiques liés à la santé sont
en plein essor. Quelle foi leur accorder ?

P. 34

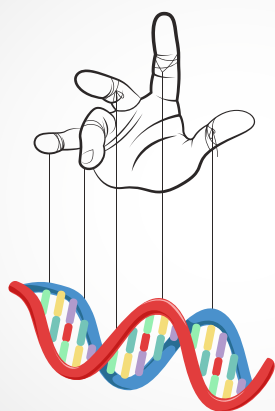
La fin du programme génétique

Thomas Heams

Le génome n'est pas le chef d'orchestre exclusif
d'une cellule. Le hasard y a aussi sa part.



LA FIN DE L'ADN TOUT-PUISSANT



UN GÉNOME SOUS INFLUENCE

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

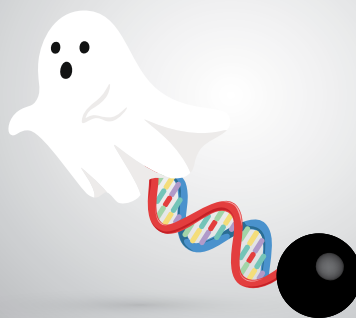
Emmanuelle Charpentier et Pierre Kaldy

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



LES FANTÔMES DU PASSÉ

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

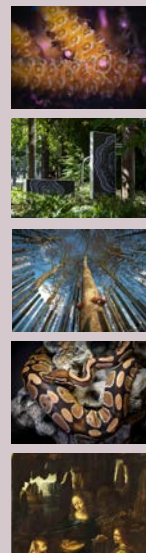
Des fantômes tapis dans notre ADN

Jordana Cepelewicz

L'intelligence artificielle débusque de nouvelles branches dans l'arbre généalogique des humains.

P. 108

À lire en plus



RENDEZ-VOUS

par Loïc Mangin

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.

ÉPIGÉNOME

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

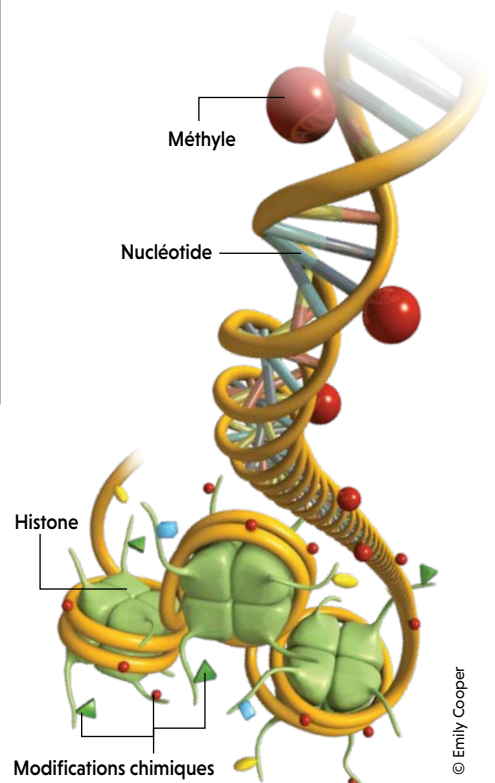
Modification, spontanée ou due à un agent chimique ou physique, des nucléotides de l'ADN, par exemple le remplacement d'un T par un G, l'élimination d'une portion... Cette altération, héréditaire, entraîne une modification durable de certains caractères.

PHÉNOTYPE

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

SÉQUENÇAGE DU GÉNOME

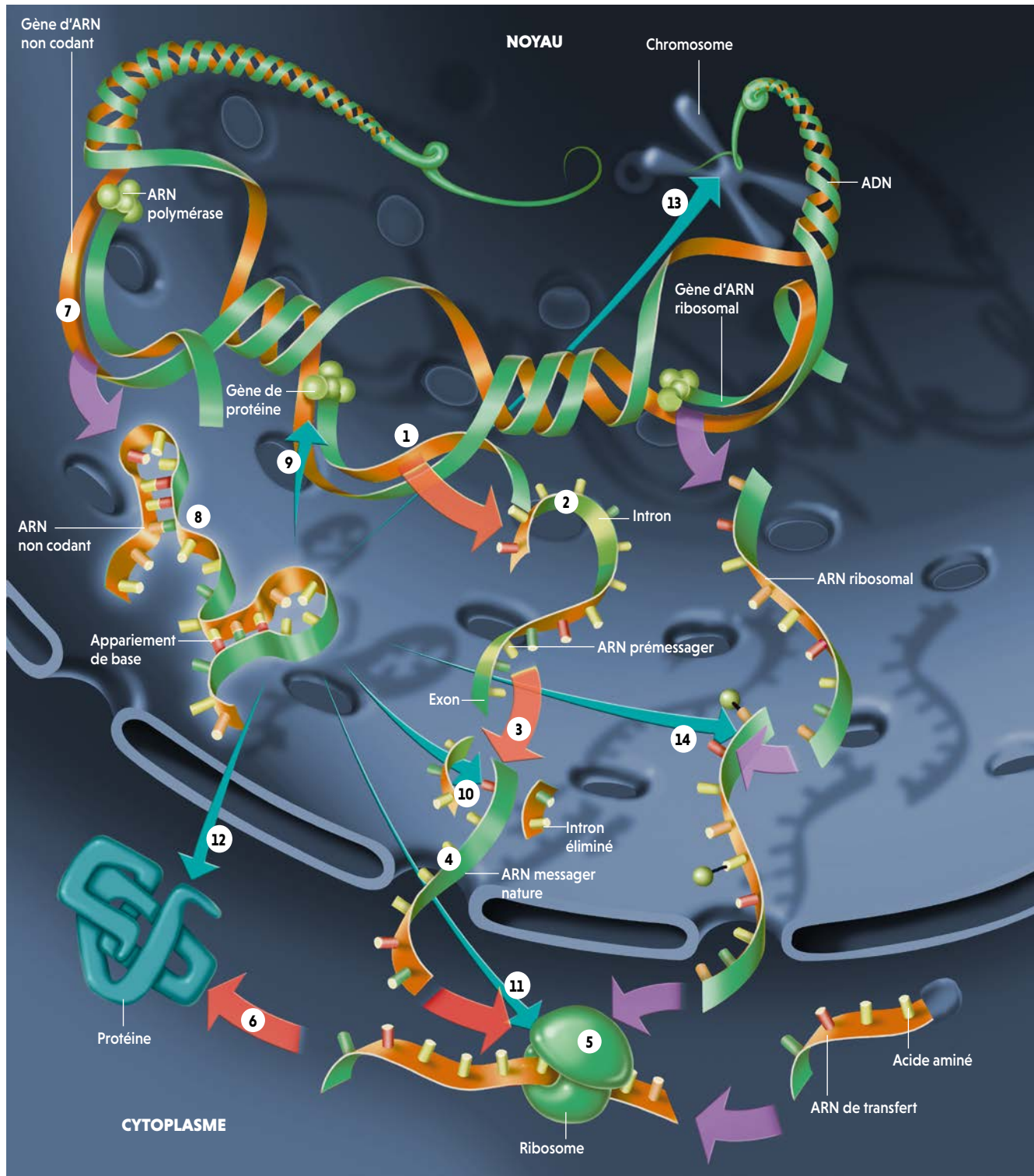
Identification de la succession de tous les nucléotides de l'ADN d'un organisme.



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 en un ARN pré-messager (2) constitué de séquences codantes, les 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 pré-messagers (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 :

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.

certaines 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 *xxi*^e 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.

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 avons 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'épigénèse 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 tumorigenèse. 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 pré-tumoraux ?

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 polyposose 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 recombinaison de l'ADN au tout début des années 1980,

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

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

impermeables 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

transhumanisme. 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 (45 000 décès), l'alcool (15 000) et enfin l'obésité (3 500). 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 tumorigenèse, 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 sécrèteraient 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.

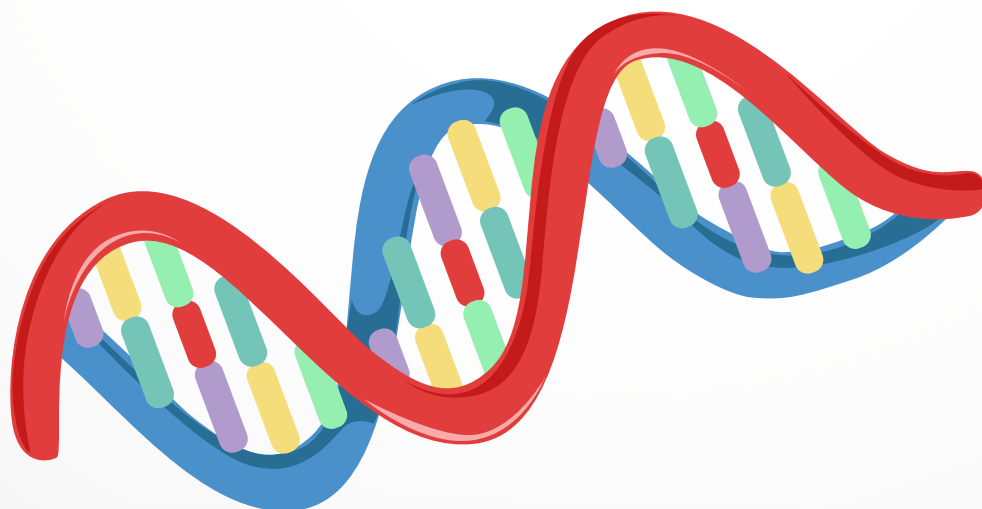
Les études n'en sont qu'à leurs débuts, mais sur des animaux qui permettent de faire de la cancérologie expérimentale, on commence à avoir des données assez robustes indiquant que la composition du microbiote intestinal intervient sur le développement des tumeurs, le rythme de ce développement et l'efficacité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





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 infallible, 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 RÉALE 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.

V

ous 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 physiologiques 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.