

transmission du succès reproducteur passe uniquement par les hommes.

DANS LA VALLÉE DE LA VALSERINE

Les Français n'ont pas besoin de regarder loin de chez eux pour trouver de tels effets fondateurs. Le cas de la vallée de la Valserine, dans le département de l'Ain, que j'ai pu étudier, illustre à merveille le phénomène et a été très bien documenté. Dans cette magnifique vallée, située au sud des montagnes du Jura, se nichent plusieurs villages. Or les médecins y ont découvert une maladie endémique génétique: la maladie de Rendu-Osler (aussi connue sous le nom de télangiectasie hémorragique héréditaire). Ce mal cause des saignements de nez plus ou moins intenses et des hémorragies. Il touche les porteurs d'une mutation dans le gène *ACVRL1*.

La maladie est rapidement létale sous sa forme homozygote (on ne constate aucune naissance d'individus homozygotes, cette combinaison génétique n'étant pas viable quand la mutation est à la fois transmise par le père et par la mère). Elle aurait donc dû disparaître par sélection naturelle. Pourtant, elle est présente à des fréquences assez élevées, jusqu'à 1 sur 300 dans les arrondissements de Gex et de Nantua.

Comment expliquer une telle occurrence? A priori, face à ce type de maladie localisée, la théorie veut que la population concernée se

tous les malades ne remontent pas à un ancêtre commun au XVIII^e siècle! Or les données moléculaires signent sans ambiguïté que c'est bien une seule et même mutation que portent les malades. Cette mutation est donc antérieure au XVIII^e siècle. Sa date a été estimée par calcul de probabilité: elle aurait été portée par un ancêtre unique datant du XVI^e siècle. Elle est donc ancienne, et, depuis toutes ces générations, elle aurait en quelque sorte «échappé» à la sélection naturelle.

Seconde surprise: en analysant tout au long de l'histoire les lieux de naissance des couples mariés, on s'est rendu compte que la vallée n'avait pas été isolée: 30% des mariages ont eu lieu avec un individu étranger. Or, pour qu'il y ait une dérive forte, il faut que la population soit fermée. Rien n'allait plus: la mutation était ancienne, et la population était ouverte à la migration...

PROPRIÉTAIRE DES TERRES ET... DE LA MUTATION

Comment résoudre ce paradoxe? J'ai pu analyser dans le détail les généalogies. Et un résultat est tombé: les individus ancrés dans la population, c'est-à-dire ceux dont la plupart des ancêtres viennent de la vallée, ont eu davantage d'enfants restant sur place que les autres. Le lien suit une belle corrélation: plus un individu d'une génération donnée a des ancêtres dans la population, plus il a un grand nombre d'enfants établis dans la vallée. Bref, un ancrage généalogique procure un avantage reproductif. À l'inverse, les individus dont un ou deux des parents ou grands-parents ont migré dans la vallée sont désavantagés en termes de reproduction.

C'est ainsi que la population s'est retrouvée comme structurée entre un noyau d'individus stables sur un grand nombre de générations d'une part, et, d'autre part, une frange d'individus mobiles qui ne font que passer une ou deux générations dans la vallée.

L'explication réside assez simplement dans l'accès aux terres: les individus du noyau possèdent des champs et des pâturages, qu'ils transmettent à leurs descendants. Sans propriété foncière, les migrants sont moins enracinés que les autres et partent plus facilement. Si les individus du noyau stable ont un avantage reproductif par rapport à eux, c'est pour des raisons purement socio-économiques et de transmission de biens.

Mais revenons à la maladie de Rendu-Osler: ce sont bien les individus du noyau stable de la population qui portent cette mutation. Et l'avantage social d'appartenir au noyau compense le désavantage associé à la présence de cette maladie. C'est un beau cas où le social compense le biologique, en termes d'évolution génétique tout au moins!



Quand un ancrage généalogique procure un avantage reproductif



soit retrouvée longtemps isolée et que, par effet de dérive génétique, elle se soit glissée parmi les habitants et ait perduré au fil des générations. En effet, quand une population est de faible effectif et vit retirée, le phénomène de dérive s'accroît: le hasard de la reproduction a pour conséquence qu'une mutation peut augmenter en fréquence ou se maintenir, même si elle est contrée par la sélection naturelle.

Pour tester cette hypothèse, les historiens ont reconstitué toutes les généalogies des habitants de la vallée, de nos jours jusqu'au XVIII^e siècle. Soit 46 000 individus, pour lesquels on connaît la date de naissance, celle du mariage et les liens de parenté. Grâce à ces données, nous avons fait une première découverte:

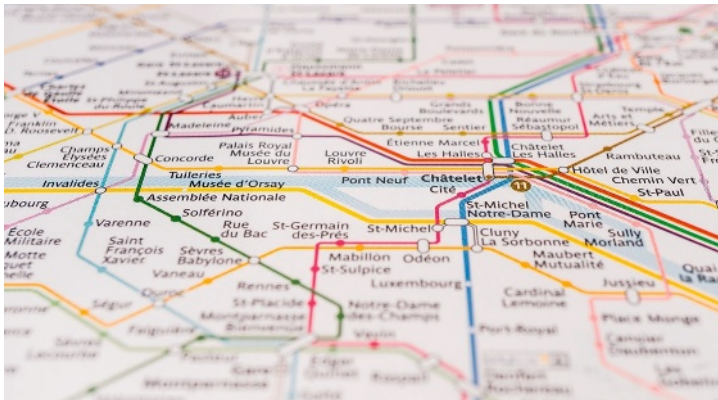




LA CHRONIQUE DE
GILLES DOWEK

UN MÉTRO, UNE LIGNE APRÈS L'AUTRE

Rome ne s'est pas faite en un jour. Cet adage s'applique aux villes, au réseau des lignes de métro, mais aussi à des logiciels.



Le métro parisien s'est construit ligne après ligne. Il en résulte un réseau qui semble loin d'être optimal et qui répond à une logique propre.

Quand nous voyons le plan du métro d'une grande ville, nous pouvons nous interroger sur le processus morphogénétique qui a produit une forme aussi baroque. Car, si nous avions demandé à un ingénieur d'imaginer le meilleur plan possible, il aurait cherché à disposer les lignes et les stations de manière à ce que le trajet pour aller d'un point de la ville à un autre soit le plus court, tout en maintenant le coût total du projet inférieur au budget alloué. J'ignore quelle est la solution de ce problème d'optimisation sous contrainte, mais il est probable que ce soit une forme beaucoup plus symétrique que le plan du métro de Londres, de Paris ou de Tokyo.

Mais ce n'est pas ainsi que nous construisons les métros. En général, nous construisons une première ligne, puis quelques années après, une deuxième, puis une troisième, etc. Et, à chaque fois que nous construisons une nouvelle ligne, nous nous demandons certes comment cette ligne contribue à un projet d'ensemble, qui ne sera sans doute jamais

achevé, mais surtout comment répondre à des besoins plus immédiats, par exemple de rentabilité de la nouvelle ligne. De plus, même quand un projet initial existe, chaque génération le redéfinit, parce que les techniques, les attentes et les modes évoluent et parce que des leçons sont tirées des expériences passées. Quand un projet est ainsi redéfini,

Même quand un projet initial existe, chaque génération le redéfinit

les lignes déjà construites sont comparables aux contraintes géographiques et géologiques : elles sont là et elles ne peuvent plus beaucoup être modifiées.

Il semble donc que nous puissions classer les objets techniques en deux types idéaux, avec, bien entendu, de nombreux intermédiaires : les objets rapidement construits, tels une maison ou un poste de radio, et les objets lentement

construits, tels le métro d'une grande ville, une cathédrale ou une ville elle-même. Le projet initial des premiers est en général presque parfaitement réalisé. Mais, pour les seconds, chaque génération tend à repenser le projet, le modifier, le moderniser, l'adapter à un cahier des charges qui évolue en permanence.

Ainsi, Maurice de Sully, qui a décidé en 1160 de construire une cathédrale à Paris, et Eugène Viollet-le-Duc, qui l'a « terminée » en 1864, utilisaient des techniques différentes, répondaient à des attentes différentes et avaient sans doute aussi une vision différente de ce qu'est une cathédrale. Même le Paris du baron Haussmann, le Brasilia d'Oscar Niemeyer et de Lúcio Costa ou le Canberra du couple Marion et Walter Griffin se transforment avec le temps, parce que Haussmann, Niemeyer, Costa et les Griffin disposaient d'une quantité limitée d'information sur ces villes et que davantage d'information est devenue disponible quand elles ont été construites.

Quel lien avec les logiciels ? Nous avons tendance à penser que les logiciels sont des objets rapidement construits, dont le projet initial est réalisé presque parfaitement. Mais nous devons constater que certains logiciels, tel le système d'exploitation GNU/Linux, sont nés il y a plus de trente ans et que leur développement se poursuit encore, parce que, depuis l'époque des disquettes, les techniques de développement et les attentes des utilisateurs ont évolué.

Les métros, les cathédrales, les villes, les logiciels, etc. semblent se développer selon une logique propre, qui peut presque être qualifiée d'« organique ». Certains vont plus loin et voient dans leur évolution un processus spontané, aléatoire ou hors du contrôle humain. Il ne faut cependant pas oublier que, même si le développement de ces objets est long, erratique et contraint par l'héritage du passé, ils restent l'œuvre des êtres humains qui les conçoivent. ■

GILLES DOWEK est chercheur à l'Inria, enseignant à l'École normale supérieure de Paris-Saclay et membre du Comité national pilote d'éthique du numérique.

**Vous êtes un fidèle lecteur de
Pour la Science et vous êtes concerné
par la vie de votre magazine ?**

Q u'il s'agisse de choisir la prochaine couverture du magazine, de débattre des thématiques abordées ou de construire un nouveau format de revue, votre point de vue nous est précieux et nous permet de répondre au mieux à vos attentes. C'est en maintenant le lien avec vous que nous souhaitons avancer.

Pour cela, nous souhaitons constituer un **Club de lecteurs**. Pour y participer, il s'agirait dans un premier temps de nous faire part de votre désir de contribuer à ce projet et de nous en dire plus sur vous.

Pour plus de détails et pour répondre au formulaire d'inscription, merci de vous connecter à l'adresse suivante :

pouirlascience.fr/statics/club-lecteurs

**Nous avons
besoin de votre
avis !**

**En vous remerciant pour
votre fidélité et pour le
temps accordé,**

L'équipe de *Pour la Science*





LA CHRONIQUE DE
VIRGINIE TOURNAY

OGM : UNE HISTOIRE JURIDIQUEMENT BROUILLÉE

L'histoire récente du génie génétique dans le domaine agricole est peu connue. Ce serait la faute à la réglementation des OGM, qui ne reflète ni les risques ni les potentialités agronomiques.



Maïs, soja, moustiques génétiquement modifiés et autres OGM... Peu connaissent bien l'histoire récente du génie génétique. L'origine des techniques de manipulation du génome n'a pourtant rien de mystérieux. Les manuels scolaires la situent à l'avènement de la biologie moléculaire avec la découverte des enzymes de restriction il y a près d'un demi-siècle.

L'usage de ces ciseaux moléculaires, qui permettent de couper l'ADN à des endroits spécifiques, s'est accru avec l'arrivée, au début des années 1980, de la PCR (*polymerase chain reaction*), technique qui amplifie les gènes d'intérêt. Des plantes transgéniques résistantes à différents pathogènes ont ainsi été commercialisées, avant que se déclenche fin 1996, en France, une marée d'hostilité, notamment suite à la une alarmante du quotidien *Libération*: «Alerte au soja fou». Avec l'arrivée en Europe d'une cargaison américaine de la plante transgénique dans le contexte anxieux de la maladie de la

«vache folle», le génie génétique a basculé dans le débat public et politique.

Sauf à être expert du domaine, on peine depuis à suivre les avancées du génie génétique en matière agricole. En effet, l'histoire technique de la sélection végétale s'est dissoute dans une bataille

Le caractère artificiel ou naturel dépend des perceptions culturelles

entre pro-OGM et anti-OGM. La confusion de l'histoire sociale et du récit scientifique est cependant moins prononcée lorsque des applications biomédicales telles que les vaccins ou les thérapies géniques sont concernées.

Cette confusion est en partie liée à l'hypermédiatisation des préoccupations alimentaires et sanitaires. Mais elle tient surtout de la logique réglementaire qui vise à préciser l'essence de ce qu'est un OGM.

La directive OGM (2001/18) du Parlement européen a ainsi défini ces organismes comme résultant «d'un matériel génétique ayant été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement [...]». Or les humains sélectionnent des variétés végétales depuis des millénaires sans qu'on assimile celles-ci à des OGM. Dans le droit, cette qualification dépend des techniques utilisées et non pas des propriétés finales du produit, ce que retient pourtant l'histoire des innovations.

Le caractère artificiel ou naturel de ces organismes est impossible à objectiver et dépend de perceptions culturelles. En témoigne le positionnement du Haut conseil des biotechnologies (HCB) sur les techniques de modification génétique devant, ou non, être incluses dans le champ de la directive. L'avis de son comité scientifique du 15 juillet 2020 souligne une équivalence biochimique entre les organismes issus de mutagenèse aléatoire *in vitro* ou *in vivo*, et les mutants «naturels», tandis que la recommandation de son Comité économique, éthique et social mentionne que, pour certains des membres, ces organismes échappent aux réglementations de l'évolution «naturelle».

Ces renégociations sur la nature des OGM découlent de la décision du 25 juillet 2018 de la Cour de justice de l'Union européenne, qui établit que les organismes issus des nouvelles applications de mutagenèse sont des OGM. En application, le Conseil d'État inclut les techniques *in vitro*, pourtant de nature comparable à celles déjà utilisées en amélioration des plantes et exemptées de la directive... Alors, *to be OGM or not to be?* En se référant aux procédés utilisés plutôt qu'au rapport bénéfice/risque des produits obtenus selon la technique, le droit fixe des catégories *a priori* qui ne recoupent pas toujours les risques ni les potentialités agronomiques. La logique réglementaire complique ainsi l'écriture du récit scientifique des biotechnologies. Et sans une histoire partagée, la confiance des citoyens se perd... ■

VIRGINIE TOURNAY, biologiste de formation, est politologue et directrice de recherche du CNRS au Cevipof, à Sciences Po, à Paris.