

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 cancérogène. 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.

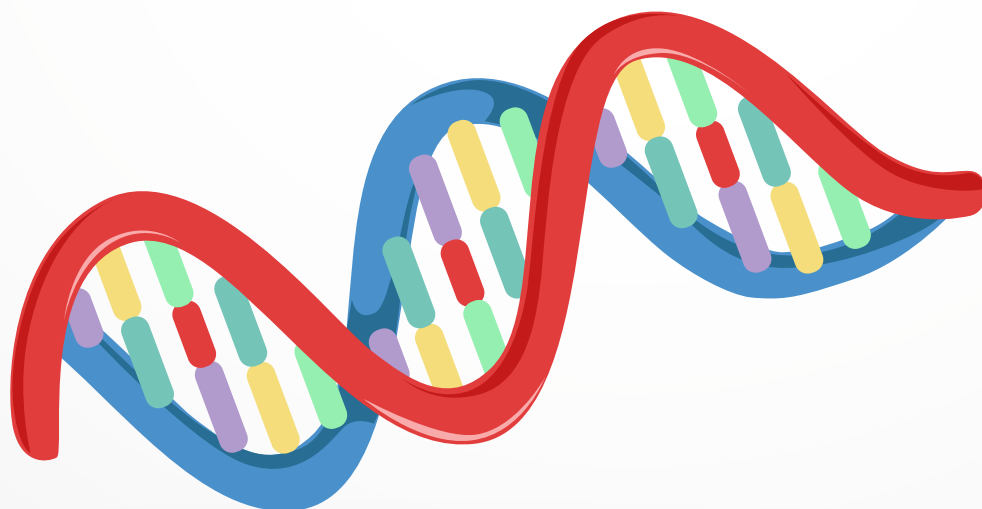
Les études n'en sont qu'à leurs débuts, mais sur des animaux qui permettent de faire de la cancérologie expérimentale, on commence à avoir des données assez robustes indiquant que la composition du microbiote intestinal intervient sur le développement des tumeurs, le rythme de ce développement et l'efficacité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



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 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.