

LA RÉVOLUTION EST EN MARCHÉ

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 le génome à 100 dollars d'ici à 2020. De jeunes entreprises américaines de 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 page 30), 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 prénatal 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-généritisation*, 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 des 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.

D

ans 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'acquiescent 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.

IDENTIQUES, 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).

