

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