



AGROBIOSCIENCES

CYCLE ETHIQUE DES SCIENCES DU VIVANT

Café des Sciences et de la Société du Sicoval

FÉVRIER 2001

GÈNES ET DESTIN

Bertrand Jordan

Édité par la Mission Agrobiosciences, avec le soutien du Sicoval, communauté d'agglomération du sud-est toulousain. La mission Agrobiosciences est financée dans le cadre du contrat de plan Etat-Région par le Conseil Régional Midi-Pyrénées et le Ministère de l'Agriculture, de la Pêche, de l'Alimentation et des Affaires rurales.

Renseignements: 05 62 88 14 50 (Mission Agrobiosciences)

Retrouvez nos autres publications sur notre site : <http://www.agrobiosciences.org>



Bertrand Jordan

La voix posée, le geste calme, le regard clair, presque timide, Bertrand Jordan n'est pas de ceux qui vitupèrent ; ce qu'il énonce n'en a que plus de poids. Condensée dans un livre au titre choc, « Les imposteurs de la génétique » (1), son analyse sur les dérives de certains scientifiques et les déformations du discours médiatique, s'appuie sur son expérience d'éminent généticien. Directeur de recherche Cnrs, à la tête d'une équipe du centre d'immunologie de Marseille-Luminy et coordinateur de Marseille-Génopole, ce scientifique à la parole rare ne dédaigne pas prendre la plume. Dans la même veine, deux livres ont déjà précédé, – « Voyage au pays des gènes », en 1995 et « génétique et génome : la fin de l'innocence ». A chaque fois, le même avertissement au lecteur, le même constat lucide, pour mettre en regard d'un côté l'espoir que suscitent les avancées fulgurantes de la génomique, de l'autre les craintes d'incontrôlables dérapages vers un pseudo « Meilleur des Mondes », version « tout-génétique ». Etayés de faits précis, décortiquant les articles de presse, remontant la filière de la désinformation exempte de tout fondement scientifique, ses propos lèvent les confusions et les mascarades pour réhabiliter l'humain qui ne saurait se réduire à son génome, et l'avancée des connaissances qui ne saurait s'asservir aux intérêts économiques ou idéologiques.

(1) Les Imposteurs de la génétique. Seuil. Collection Science ouverte. 2000. 178 pages.

« Gènes et destin »

Le gène serait-il le support concret des fameuses lois de l'hérédité, la preuve matérielle de la transmission des caractères et des maladies ? Cette vision réductionniste et idéologique continue de sous-tendre les annonces médiatiques et d'alimenter les craintes comme les espoirs. Et pourtant... Progrès de la biologie moléculaire oblige, le gène a perdu de sa superbe et son rôle n'est plus aussi certain. Le concept s'est évidé, mais il reste le mot, apparu dès 1909. Un terme pratique qui entraîne des dérives verbales lourdes de sens. Un mot simple qui légitime des théories mal assimilées, vaguement vulgarisées, voire déformées. Un mot péremptoire qui rime avec fatalité, et qui ne saurait résumer à la fois la fulgurance des avancées des connaissances, les déconvenues des applications thérapeutiques et la singularité de l'individu.

«On a découvert le gène de l'alcoolisme. Celui de l'intelligence, de l'obésité, de l'homosexualité, de la criminalité... ». Ces titres accrocheurs figurant régulièrement dans la presse, Bertrand Jordan les épingle : « non, il n'est pas scientifiquement prouvé qu'un gène, présent chez certaines personnes et pas chez d'autres, détermine tel ou tel type de comportement. Non seulement ce n'est pas prouvé, mais ce type d'assertion est très éloigné de la réalité ». A l'heure où l'on annonce l'achèvement du séquençage du génome humain, il était important d'essayer de comprendre jusqu'à quel point un gène influe ou non sur un comportement ou sur un autre. Écoutons B. Jordan : « Le génome humain rassemble la totalité de nos gènes. C'est l'ensemble du matériel génétique contenu dans chaque noyau de chacune des milliards de cellules de notre organisme... Ce matériel génétique, l'ADN¹, est une molécule qui constitue le support matériel de l'information et du patrimoine génétiques, contenus sous la forme de quatre bases azotées –dites « lettres »- : C pour cytosine, A pour adénine, T pour thymine et G pour guanine. C'est la séquence de ces lettres, la manière dont elles s'enchaînent qui, en fait, constitue les gènes. Ces derniers renferment les formules de protéines nécessaires à la constitution et au fonctionnement d'un organisme.

Trois milliards de lettres inscrites et organisées en séquence, dans le noyau de chacune de nos cellules, forment ainsi quelques dizaines de milliers de gènes, permettant à la cellule de fabriquer les protéines.

Il y a à peu près dix ans, les chercheurs s'étaient fixés pour objectif d'arriver en une décennie à déchiffrer l'ensemble de ces lettres et à connaître dans le détail leur enchaînement. Et ce, afin d'appréhender l'ensemble des gènes humains, mais aussi la formule des protéines dont ils dirigent la synthèse, la façon dont celles-ci fonctionnent et leur rôle dans les cellules de l'organisme. On en connaît aujourd'hui à peu près 90%, avec un taux d'erreur faible et un nombre de lacunes limité. Mais, d'une certaine façon, la séquence n'est jamais terminée : il y a toujours des « trous », des endroits que l'on n'arrive pas à lire pour des raisons techniques. Il reste donc des erreurs qui peuvent être corrigées, un peu comme une carte qui ne serait pas parfaitement détaillée ».

Un travail de décryptage qui a été mené en parallèle avec la génétique médicale, les avancées progressives dans la connaissance du génome humain ayant en effet permis d'accélérer la mise en évidence des gènes impliqués dans des maladies héréditaires.

¹ L'ADN est l'abréviation de l'Acide DésoxyriboNucléique. C'est une macromolécule biologique formée par deux chaînes qui s'emboîtent en s'enroulant l'une autour de l'autre (en forme de double hélice). Elle sert de support à l'information génétique chez tous les êtres vivants, exceptés les virus dits à « ARN ».

La nouvelle approche de la génétique médicale, mise en œuvre à partir des années 1980, part en effet du constat que des maladies se répètent dans un même type de famille, qu'elles sont donc « héréditaires », en raison d'une version défectueuse d'un gène qui se transmet des parents aux enfants.

L'objectif est donc de localiser le gène impliqué, puis de l'isoler, ce qui demeure beaucoup plus difficile. « Reste qu'il convient d'éviter les approximations gênantes », alerte B.Jordan. « On cite souvent « le » gène de la myopathie, « le » gène de la mucoviscidose ou « le » gène de la chorée de Huntington²...

Mais rappelons d'abord que nous avons tous les mêmes gènes, dans le même ordre, sur les mêmes chromosomes ; simplement, ils peuvent exister dans des versions légèrement différentes d'une personne à l'autre. Si l'on compare l'ADN de deux personnes au hasard, il existe une différence à peu près toutes les mille lettres. C'est-à-dire une différence de trois millions de lettres, dont une très faible partie est localisée dans des gènes. En fait, la plupart de ces différences sont mineures et n'ont pas d'influence sur la fonction de la protéine dont la synthèse est dirigée par le gène.

Et puis, dans quelques cas, heureusement rares, la différence est telle que le gène ne fonctionne pas ou mal. Ce qui a pour conséquence l'apparition d'une maladie du type myopathie. « Mais quand on parle du gène de la myopathie, il faut savoir qu'il s'agit paradoxalement d'un gène qui, sous sa forme normale, évite cette maladie. Quand la protéine qu'il fabrique fonctionne correctement, elle permet aux cellules musculaires de se régénérer normalement. C'est donc lorsque ce gène est défectueux que la maladie se manifeste ».

Voilà pour les cas les plus « faciles » à comprendre et à étudier. Ceux pour lequel le déterminisme des gènes est le plus absolu. Des maladies bien précises, dont la transmission est clairement héréditaire et dont l'apparition est liée à la défectuosité d'un gène majeur (d'où le nom de maladies monogéniques³). Des maladies pour lesquelles l'altération du gène concerné entraîne presque fatalement, irrémédiablement, la maladie. Sauf que ce sont là des cas limite. « Or ces cas limites, où de réels succès ont été obtenus en termes d'identification du gène impliqué et, parfois, de traitement, ont énormément influencé la vision que l'on a de la génétique médicale. Du côté du déterminisme, d'abord, rappelons que le plus souvent, l'effet d'une défectuosité dans le gène ne présente pas le caractère fatal du développement inévitable de la maladie. Il se manifeste en effet, pour de nombreuses affections, sous la forme d'une simple probabilité, une plus grande prédisposition : ainsi, telle mutation dans le gène entraîne un risque dix fois plus important pour le porteur d'être atteint, par exemple, du cancer du colon. Mais dix fois plus important... que le risque moyen de la population. Si celui-ci est de 0,5 %, le porteur du gène défectueux connaît un risque de 5%. Il reste donc à cette personne 95% de chance de ne jamais être atteinte de ce type de cancer... Peut-on encore, dans ce cas, parler de détermination ? Non, certes non ».

Ensuite, en terme d'isolement du gène, signalons que de nombreuses maladies ne

² Couramment appelée, autrefois, « danse de Saint-Guy », la chorée de Huntington est une dégénérescence nerveuse qui apparaît le plus souvent vers la quarantaine.

³ Quelques exemples de maladies monogéniques : la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne, le syndrome de Werner et certains cancers.

mettent pas en cause un gène unique, mais qu'elles sont multigéniques⁴ : là, interviennent donc les effets de plusieurs gènes, difficiles à « traquer » et à « démêler ».. C'est sur l'étude de l'hérédité de ces maladies multigéniques que de nombreux travaux de recherche portent actuellement ».

« Ces affections héréditaires ne sont pas simples à définir, car même si la part de l'hérédité est incontestable, elle n'en constitue pas le facteur unique », précise B.Jordan. « Récemment, j'ai lu un article qui commençait ainsi : « L'état des muscles et des os à 70 ans est déterminé à la naissance. » Et l'article poursuivait en substance : vous pouvez nourrir votre enfant comme vous voulez, lui faire boire beaucoup de lait et lui faire faire beaucoup d'exercices, de toute façon, les choses sont déterminées par les gènes et cela n'aura aucune influence... En fait, si l'on fait l'effort de retrouver l'article scientifique qui servit de base à cette information, on constate que le contenu n'avait rien à voir. Celui-ci constatait une certaine variabilité dans la masse musculaire et dans la densité osseuse des hommes et des femmes âgés de 60 à 70 ans. Et qu'il existait une corrélation d'environ 25%, à l'intérieur de cette variabilité, entre l'état physique à 70 ans et le poids à la naissance. En clair, dans la gamme des différences que l'on observe dans la population âgée de 70 ans, ¼ seulement est lié au poids à la naissance. Et non pas de gènes, qui plus est. Car le poids à la naissance peut certes résulter de la constitution génétique mais aussi des circonstances de la grossesse ».

Simple anecdote ? Selon B.Jordan, il s'agit là d'un exemple très représentatif de la tendance actuelle : « dès lors qu'une influence génétique est repérée, les médias annoncent tout de go : «on a trouvé le gène de ceci, ou le gène de cela ».

Plus complexes encore et plus ambigus sont les résultats de la génétique médicale appliquée aux maladies psychiatriques. Certaines indications pourraient donner à penser que, là aussi, l'hérédité joue un rôle. Et le travail entamé sur ces pathologies a suivi les mêmes orientations que celles mises en place pour des maladies organiques : on espérait isoler des gènes dont le mauvais fonctionnement serait responsable de la vulnérabilité à la schizophrénie, à la psychose maniaco-dépressives et autres affections.

« En fait, ces études n'ont pas donné de résultats concluants. S'il y a réellement une influence génétique dans ces maladies, elle est probablement le résultat de l'influence de plusieurs, voire de nombreux gènes et les méthodes dont on dispose actuellement ne sont pas assez précises ». Surtout, c'est omettre l'influence d'un environnement familial, notamment si l'un des membre est atteint d'une maladie psychiatrique, favorisant l'apparition d'une pathologie similaire chez l'enfant. Reste que les enjeux et les espoirs liés à la génétique sont d'importance pour mieux comprendre les mécanismes biologiques et la connaissances de ces maladies. Mais vingt années de recherches ne débouchent encore que sur une impasse, en raison de la de la multiplicité des déterminants génétiques.

Un échec qui, si besoin en était, nous rend plus circonspects encore face à des recherches portant, non pas sur une maladie, mais sur un comportement : l'homosexualité. Le point de départ : « Un article paru en 1993 dans la revue Science qui, d'après l'étude et l'analyse d'un certain nombre de personnes homosexuelles volontaires, explique, avec un luxe de précautions oratoires, qu'il y aurait une liaison génétique entre la tendance à l'homosexualité masculine et des marqueurs répartis dans une région du chromosome x, où pourraient se situer un ou plusieurs gènes dont certaines versions favoriseraient cette évolution sexuelle. Il s'agissait d'un travail préliminaire, de localisation, et non pas d'isolement d'un gène, calqué sur le schéma des

⁴ Parmi les maladies multigéniques, citons le diabète, l'hypertension, la sclérose en plaques, la forme précoce de la maladie d'Azheimer...

maladies génétiques. Le titre de ce travail de recherche : « Une liaison génétique entre des marqueurs situés sur le chromosome x et l'orientation sexuelle masculine est possible ». La traduction dans les médias ? « On a trouvé le gène de l'homosexualité ! ». Ce travail n'a pas abouti. Les travaux ultérieurs n'ont permis en aucun cas de trouver un gène qui existe sous une forme différente, tant chez les homosexuels que chez les autres individus. Et pourtant, le glissement (ou plutôt le dérapage) a continué d'opérer, passant allègrement de l'homosexualité au bonheur, à l'anxiété et autres aspects de la personnalité...

« En revanche, un autre type d'études, toujours dans le domaine du comportement, est actuellement en cours et donne des résultats beaucoup plus fiables, même si le problème essentiel réside dans la façon dont on interprète les résultats chez l'homme. Car il s'agit en effet d'études menées chez l'animal et principalement la souris. » Le principe : « créer » des souris de laboratoire dont on modifie certains gènes, pour ensuite les comparer avec une souris standard. En l'occurrence, le gène modifié code pour un récepteur de la sérotonine⁵. Et certes, dans les conditions de laboratoire, des différences de comportement, liées à ces modifications génétiques, ont été constatées. Mais les choses se gâtent dès lors qu'on transpose ce genre de résultat chez l'homme ».

Et B.Jordan d'en énoncer les raisons : d'une part, les souris de laboratoire sont génétiquement toutes identiques. D'autre part, ce qui est mesuré, c'est un élément bien précis d'un comportement quantifié dans un environnement standardisé et avec une population très homogène. Ce qui n'est pas vraiment le cas de toute population vivante, animale ou non, à l'extérieur des murs confinés d'un laboratoire... Bref, difficile d'imaginer mener la même expérience avec des humains.

Au-delà même des ces arguments méthodologiques, Bertrand Jordan pointe un grand oubli : « Il ne s'agit pas encore une fois de nier que les gènes aient une influence sur notre fonctionnement organique et éventuellement sur certains aspects de notre comportement. Mais il s'agit de se rendre compte que les données que l'on possède sont beaucoup moins solides que ce que l'on en attend. Car on semble omettre au passage que le comportement humain est beaucoup plus lié à l'environnement social. Il est le fruit d'un acquis, d'une socialisation qui se vérifie à travers notre manière de nous exprimer ».

Une influence génétique donc réelle, mais plus complexe qu'il n'a été dit tout au long des médias, et surtout non suffisante pour expliquer ce qu'est l'Homme. « Il reste heureusement une marge de manœuvre extrêmement grande à partir de nos constitutions génétiques. Ce que nous ont appris les avancées scientifiques de ces dernières années, c'est que nous sommes tous différents et singuliers. Mais que nous étions aussi inégaux devant la maladie, qu'il y avait des injustices génétiques. Reste que des données statistiques sur une plus grande vulnérabilité à telle maladie ne sauraient être confondues avec le destin individuel. L'adaptabilité face à telle situation, les stratégies compensatoires que développent certains, le droit à des soins appropriés, la part de la volonté personnelle sont autant d'éléments qui accroissent la relativité du déterminisme ».

⁵ La sérotonine est un neurotransmetteur qui agit, comme médiateur ou régulateur biochimique, vis-à-vis de plusieurs fonctions physiologiques. Plusieurs études ont montré que cette substance jouait un rôle par rapport, notamment, au sommeil et aux troubles du comportement.

Les mots, le chercheur et le gène

Explication de texte, leçon de biologie moléculaire, analyse sociologique de l'individualisme anglosaxon... Il fut question de tout cela lors de l'échange qui suivit la conférence de B. Jordan. Ou comment une conférence sur le gène appelle une multiplicité d'angles de débat. Pas mal pour une entité qui, en fait, n'existe qu'en tant que concept !

Métaphores ambiguës

Tout commence par une analyse lexicale. François Saint-Pierre, mathématicien de formation, aime la précision : « A vous entendre, on mesure l'écart qui existe entre la recherche fondamentale que vous menez et la représentation qu'en a la société. Selon moi, les ambiguïtés des propos médiatiques trouvent leur origine dans le discours même des biologistes moléculaires qui utilisent à foison des métaphores liées à l'informatique et aux théories informationnelles : la génétique comme « programme », le « codage », les « serrures », les « séquences », les « lettres »... Tout cela renforce très fortement le versant déterministe. Quant au « génome humain », que signifie cette expression ? Est-ce le patrimoine commun de l'humanité, qu'on pourrait faire fructifier, avec au passage quelques dérives eugénistes possibles ? Ou bien, au contraire, est-ce le génome d'un individu, le lieu de sa singularité ? Ce genre de mots ne dit pas ce dont on parle. Vous, vous le savez. Les chercheurs le savent. Mais pas le public. Et pourtant, la communauté scientifique a cautionné cette terminologie ».

Bien vu, répond B.Jordan... Et de renchérir : « Il est vrai qu'on a utilisé à tort et à travers l'analogie informatique et la métaphore de l'ADN comme maître-plan de l'organisme. Si l'on voulait caractériser l'ADN d'une façon aussi rapide, ce serait plus un ensemble de recettes de cuisine que des schémas de montage d'ingénieurs donnant des instructions pour construire telle partie du corps... Car l'ADN ne contient pas ces instructions : il consiste en des formules de protéines qui, produites à tel moment, dans un embryon constitué, interagissent de telle manière qu'au final, l'assemblage de l'organe a lieu ». Reste que Bertrand Jordan constate, depuis quelques temps, une certaine humilité des scientifiques par rapport à cette terminologie, notamment à l'égard de la fameuse « séquence » : « Plus on la déchiffre, plus on prend conscience qu'on n'y comprend pas grand chose ! »

Troubles du comportement...du chercheur

Médecin, Jacques Gervais s'intéresse, lui, à l'erreur de diagnostic... Plus qu'une question, son intervention pointe les dérives des recherches sur le caractère héréditaire du comportement. Pour les illustrer, il livre une anecdote, certes caricaturale, mais qui lui apparaît symptomatique : « Il y a une trentaine d'années, un laboratoire avait pensé trouver la preuve d'une aptitude chez la souris, conditionnée par l'hérédité : la facilité d'apprentissage. Les expériences menées sur deux souches de souris démontraient effectivement des différences notables et

de l'une des souches était beaucoup plus performante. Eh bien, il s'avère que ce différentiel résidait tout simplement dans l'épaisseur du coussinet plantaire : plus épais chez l'un des groupes de souris, il amortissait les chocs électriques qui étaient censés agir comme punition. » L'histoire fait rire, mais souligne les dangers à corréler des facultés ou des troubles comportementaux à l'hérédité, là où l'environnement est souvent le facteur décisif. Un travers qui, selon Jacques Gervais, trouve notamment son origine dans le contexte concurrentiel des laboratoires : « Les chercheurs ont tendance à mettre en avant leur discipline et à la surestimer en disant quelle est la clé de tout ».

Décidément, la faute n'en revient pas qu'aux médias. Plusieurs interventions se succèdent, portant sur la part de responsabilité des chercheurs. L'un de ces interlocuteurs va plus loin, esquissant une explication : « J'ai eu l'impression en lisant la presse ou les revues que les excès du « tout génétique » concernant le comportement sont largement le fait des équipes anglo-saxonnes, et plus particulièrement aux Etats-Unis. Sans doute est-ce lié à la culture américaine, très individualiste, mais qui a besoin de justifier ce « trait de caractère » en cherchant des moyens de contrôle du côté de la génétique ». B.Jordan est d'accord : « C'est effectivement à la fois une culture de responsabilité individuelle, d'économie de marché et donc de refus d'intervention de la société pour corriger les inégalités biologiques. C'est également une culture plus pragmatique, là où l'Europe est marqué plus fortement par la dimension idéologique ».

Concrètement...

Débat de scientifiques ? Pas seulement. Car toute la soirée voit s'exprimer ouvertement les remarques de fond sur la démarche de la recherche et les questions concrètes de « néophytes » que bon nombre se posent sans oser le demander : « Et le destin, dans tout cela ? Quelle est la réalité de son rôle ? Est-ce qu'il y a un gène du tragique ? Un gène de l'imagination ? Et un gène de l'interprétation ?! » lance l'un, volontairement provocant. Un autre exprime une inquiétude par rapport à l'environnement : « La pollution, le nucléaire, les OGM ... Tous ces facteurs extérieurs ne peuvent-ils pas altérer nos gènes ? ». Une troisième se demande s'il est possible d'enlever un gène déficient sans que la chaîne ADM en soit modifiée. Autant de questions sérieuses auxquelles Bertrand Jordan répond avec précision, quitte à dire qu'il ne sait pas. Les altérations du génome par l'environnement ? « Notre échelle sensible est extrêmement courte au regard de l'évolution. L'homo sapiens sapiens a 200 000 ans. Ce n'est rien. Et la civilisation industrielle a 200 ans. C'est moins que rien par rapport à l'extrême lenteur des évolutions génétiques. » Le nucléaire ? « Il y a beaucoup d'idées fausses qui circulent, en particulier celle selon laquelle le niveau de radiations que nous subissons pourrait avoir une influence sur notre génome. Dans ce domaine, les études menées auprès des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki montrent certes les conséquences en terme de cancer, mais ne parviennent pas à trouver d'effets génétique sur la descendance. Les mécanismes de réparation de l'ADN après irradiation chez l'homme sont très efficaces, beaucoup plus que chez la souris, par exemple. » Enlever un gène déficient ? « On ne sait pas effectivement, réparer un gène défectueux. Il reste là où il est et on essaye de rajouter un ou plusieurs exemplaires d'un gène qui fonctionne dans les cellules où sa présence est le plus nécessaire. Mais c'est encore une manipulation assez grossière. En revanche, depuis quelques années, on est capable, dans des conditions extrêmement particulières, avec des manipulations qui demandent une année de

travail à un chercheur, dans un laboratoire très bien équipé, et uniquement chez la souris, d'intervenir précisément sur un gène. Soit pour « casser » le gène, soit pour le remplacer par un gène modifié. Enfin, nous pouvons effectivement inactiver un gène sans que cela ait des conséquences sur les gènes voisins. Car, ainsi que je le disais tout à l'heure, les parties de gènes qui, réellement, codent pour les protéines ne représentent que 1 à 2% de notre ADN. Le reste est, en grande partie, « du remplissage ». Sans oublier un dernier point : comme la plupart des systèmes compliqués, les systèmes vivants sont redondants : il existe souvent plusieurs gènes capables de remplir à peu près le même rôle et prendre le relais ».

Mucoviscidose : « la lente marche sur le chromosome ».

Faute de temps, B.Jordan n'avait pas pu s'attarder sur les recherches concernant la mucoviscidose lors de sa conférence. La question d'une intervenante sur les espoirs ou non de la thérapie génique a donné l'occasion de décrypter la réalité du très médiatisé « gène » de la mucoviscidose. Un cas exemplaire. D'abord, du point de vue des enjeux : sa fréquence et sa gravité - environ un enfant sur 2 000 est touché par cette affection – ont fortement mobilisé les équipes de recherche, les financements et les médias. Ensuite, d'un point de vue scientifique car, contrairement à d'autres pathologies telles que la myopathie, aucun « indice » ne permettait au départ de « pister » le gène en cause. Une fois la région localisée, en 1985, sur une partie du chromosome 7, « reste », si l'on peut dire, à inventorier les gènes parmi les millions de bases situés à cet endroit, pour repérer celui qui serait défectueux.

Ne disposant pas encore des moyens techniques actuels en terme d'analyse d'ADN et de cartographie, commence alors, selon l'expression de B.Jordan, une « lente et pénible marche sur le chromosome ». Pas à pas, cet arpentage qui dura quatre ans n'en constitua pas moins une véritable course entre plusieurs équipes scientifiques dans le monde. C'est en s'unissant que les trois meilleures équipes, américaines et canadiennes identifièrent enfin, en 1989, le gène défectueux en question. Son défaut ? trois lettres en moins qui, en modifiant le message ADN, sont la cause d'une protéine absente ou défectueuse : la CFTR. Son rôle : réguler le transport du chlorure de sodium entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Principale conséquence de l'absence de cette protéine : une trop forte excrétion de sel. « A partir de là, on a pu trouver des façons de suppléer à la fonction qui n'est pas remplie par cette protéine, soit par la voie médicamenteuse (un aérosol contenant un virus modifié qui porte le gène CFTR) soit par la thérapie génique, pour inoculer un certain nombre d'exemplaires du gène fonctionnel chez les malades ». C'est là que commence une seconde série de difficultés : « La thérapie génique a suscité beaucoup d'espoir et s'est avérée beaucoup plus difficile à mettre au point qu'on ne le pensait. Principalement parce que de nombreuses autres mutations peuvent être parfois responsables de la maladie. Ensuite, parce que l'expression du gène inoculé est encore aléatoire. Les travaux continuent... »

DANS L'AIR DU TEMPS

Nous sommes en février 2001. Quel est le contexte en terme de recherches génomiques ? A plusieurs reprises, B.Jordan fait référence à l'actualité. Plongeon dans l'ambiance de l'époque.

En l'occurrence, durant le second semestre 2000, il n'y en a que pour le génome humain. Décryptera, décryptera pas ? A la Une des médias, le 26 juin 2000, s'inscrit en toutes lettres le fameux séquençage génétique de l'homme. Un résultat obtenu avec plusieurs années d'avance, mais qui, au passage, nous fait « perdre » quelque 50 000 gènes. Eh oui, petite claque à notre humaine supériorité : avec « seulement » 30 000 gènes au lieu des 80 000 escomptés, nous ne sommes guère plus riches que la mouche drosophile (15 à 17 000 gènes), voire carrément ridicules face à un grain de riz (50 000 gènes) !

Comme si un soufflet en appelait un autre, voilà que Samson et Goliath finissent ex aequo. En clair, il y avait d'un côté le méga-consortium public international « Projet du Génome Humain » – 18 pays dont la France et 3 milliards de dollars depuis 1989 -, de l'autre, le drôle de zouave du privé, l'électron libre de la science génomique : l'américain Craig Venter, à la tête de son entreprise Celera Genomics. 10 fois moins de financements (300 millions de dollars) et un sprint de trois ans seulement, avec une technique de séquençage différente, et, visiblement d'une redoutable efficacité. Bref, la même semaine, les uns publient « leur » scoop dans la revue britannique Nature, tandis que l'autre réserve « sa » version à Science.

Cela dit, en cet été 2000, face à cet exploit technique dont les résultats sont, de plus, mis à disposition de tous (notamment sur internet), le triomphe n'est pas modeste : « Vive le génome libre ! », « Une page de l'histoire qui s'écrit », « L'an 0 du génome », « Le jour G » et autres cris de victoire du savoir. Mieux que le premier pas sur la lune, les trois milliards de « lettres », donc de paires de bases azotées ainsi recensées, allaient « ouvrir la voie royale de la médecine du futur ». Certes, il reste quelques « trous », comme le signale B.Jordan. C'est-à-dire 2 à 5% de ces paires qui restent illisibles. Mais ne boudons pas notre plaisir... D'autant qu'en février 2001, le consortium international et Craig Venter, toujours parfaitement synchronisés, publient les versions complétées du génome. Bien sûr, certains commencent à avertir, tout en nuances, qu'il nous faudra à présent des décennies pour comprendre, décortiquer, décrire, cerner le rôle et le fonctionnement des protéines. Bref, que nous n'en sommes qu'à anonner un texte sans en comprendre le sens. On ne l'entend guère de cette oreille : ce n'est encore qu'un murmure étouffé par les hourras, souvent légitimes : découvrir par exemple que rien ne fonde, en génétique, la notion de race, est plutôt doux à entendre.

Mais les mois passant, le ton change et le murmure devient progressivement audible. Eh non, tout n'est pas si simple : plus on s'y penche, et plus l'ADN continue de livrer des mystères, telles ces zones désertiques qu'il comporte, où l'on ne croise nul gène et qui représenteraient quand même plus d'un tiers du génome. Et, surtout, il y a cette complexité des interactions et du « comportement » des gènes, qui retarde la mise au point des molécules thérapeutiques espérées. Sans oublier la difficulté à encadrer, par un appareil législatif lourd et lent – des progrès technologiques qui vont trop vite : c'est ainsi qu'émerge rapidement l'épineux problème de la brevetabilité des gènes et que chaque jour, l'annonce de nouveaux travaux, un peu partout dans le monde, suscite une saine inquiétude en terme d'éthique.

Pas à pas

1866 : découverte des lois de l'hérédité par le moine Gregor Mendel, à l'aide d'expériences de croisements entre des petits pois.

1944 : Oswald Avery découvre que la transmission des caractères héréditaires d'une génération dépend des gènes et que ceux sont constitués d'une molécule : l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN).

1953 : James Watson et Francis Crick découvrent la structure en double hélice de l'ADN.

1977 : mise au point d'une méthode de séquençage rapide par une équipe américaine (Allan Maxam et Walter Gilbert), et simultanément d'une méthode comparable (mais différente) par l'équipe anglaise de Sanger et Coulson. C'est cette dernière technique qui est universellement employée aujourd'hui sous une forme automatisée.

1980 : mise au point d'une méthode de cartographie du génome humain, publiée par deux équipes américaines.

1984 : publication de la séquence complète du génome d'un virus, par des chercheurs anglais.

1987 : publication de la première « carte » génétique de l'humain composée de 403 marqueurs.

1988 : lancement du Projet génome humain par le Conseil national de recherches des Etats-Unis. L'agence Human Genome Organization (Hugo) est créée pour le coordonner, sous la direction de James Watson (il démissionnera en 1992).

1991 : Lancement du projet de décodage du génome du riz, au Japon.

1992 : La première carte d'un chromosome humain, le chromosome 21, est publiée par des chercheurs français du Généthon.

1995 : Publication de la séquence génétique de la bactérie Haemophilus influenzae.

1997 : décryptage du génome de la bactérie Escherichia coli.

1998 : Craig Venter créé Celera Genomics et se lance dans la course au décryptage du génome humain.

Mars 2000 : Le génome de la mouche drosophile est séquencé par C.Venter.

26 juin 2000 : annonce officielle par Celera d'un côté et le Projet génome humain de l'autre du décryptage du génome humain.

11 février 2001 : les séquençages du génome humain sont publiées par les deux équipes.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Du même auteur :

-« Séquence, destin ? », article paru dans Le Monde du 01.03.01, consultable sur le site : www.lemonde.fr.

-« Génétique et génome : la fin de l'innocence ». Flammarion, 1996. 234 pages. Thérapie génique, « manipulations » génétiques : pour B.Jordan, c'est surtout l'opinion publique et les médias qu'on manipule. L'occasion d'évacuer la « science-fiction », mais aussi de mieux comprendre les enjeux du génie génétique et de faire le point sur ce que la science sait et... ne sait pas.

-« Voyage au pays des gènes ». Les Belles Lettres, 1995. Cet ouvrage est le résultat d'un an de pérégrinations autour du monde, à visiter les labos, à s'entretenir avec les responsables du « Programme Génome ». B.Jordan y dresse l'état des lieux planétaire des recherches en cours.

-« Voyage autour de Génome, le tour du monde en 80 labos » Inserm. John Libbey, 1993.

Pour mieux comprendre :

- « La découverte des lois de l'hérédité. Une anthologie ». Presses Pocket 1990. Les principes de ces lois et les textes fondamentaux des auteurs de cette découverte, notamment de Mendel.

-« La Recherche sur la génétique et l'hérédité », Editions du Seuil et de La Recherche, collection Points sciences. 1985. Le point sur la génétique, les mécanismes de l'hérédité, les questions éthique, économique et politique qu'elle pose, à travers des articles très explicatifs d'une quinzaine de spécialistes.

-« Le génie génétique de l'animal à l'homme », Louis-Marie Houdebine. Flammarion, collection Dominos.

- « Les gènes de l'espoir. A la découverte du génome humain », Daniel Cohen. Editions Robert Laffont. 1993. Le projet de séquençage du génome, sa saga et ses espoirs vus par l'un de ses initiateurs.

-Sur internet : www.lemonde.fr. Le journal Le Monde met en ligne, sur son site, des dossiers interactifs très complets. A consulter impérativement : le dossier « La course aux gènes », qui rassemble une série d'articles et de chroniques sur plus d'un an, dont un éditorial de B.Jordan intitulé « Séquence, destin ? », paru le 2 mars 2001.

- « La saga des gènes racontée aux jeunes », de Pierre Douzou. Editions Odile Jacob. 1996. Pour les parents embarrassés face aux questions des adolescents, un livre qui aborde de plain pied la complexité de la génétique, en s'aidant de l'humour.

Pour aller plus loin...

-« La fin du tout génétique ? » Henri Atlan, Inra Editions, collection Sciences en Questions. En partant de la métaphore du « programme » génétique, l'auteur souligne les forces, mais surtout les limites de ce cadre de pensée, qui a culminé avec le projet Génome humain.

-« Le siècle biotech », Jeremy Rifkin. Editions La Découverte. Pocket. 1998. Des promesses du Meilleur des Mondes aux dérives catastrophiques, l'économiste analyse l'impact du commerce des gènes sur l'humanité et l'environnement.

-« Qu'est-ce que l'homme ? Sur les fondamentaux de la biologie et de la philosophie ». Luc Ferry et Jean-Didier Vincent. Odile Jacob. 2001. La philosophie ne pouvant se désintéresser des sciences du vivant et le biologiste ne pouvant omettre les enjeux philosophiques que soulèvent ses travaux, les deux auteurs, dans cet ouvrage, s'initient l'un à l'autre à leur discipline respective.