

Biologie

EXPLOITATION DES GÉNOMES:
UN NOUVEAU POUVOIR AU SEIN DES FAMILLES?

MARIE-PIERRE CHEVRON

EN BREF | Cette contribution a pour objet d'apporter un éclairage en biologie génétique sur les relations de pouvoir dans la famille. « Pouvoir », du latin *posse*, signifie « avoir la possibilité de, les moyens physiques, intellectuels, techniques, etc. de faire ». D'où nous vient la possibilité de faire? Qu'est ce qui nous confère ce « pouvoir »? Disposons-nous tous et toutes du même pouvoir de faire? La réponse n'est pas politiquement correcte: non, nous ne naissons pas biologiquement égaux, nous ne sommes pas tous identiques, nous ne disposons donc pas des mêmes pouvoirs. Au sein d'une même fratrie, certains naîtront hommes, d'autres femmes, certains grands, d'autres petits. Des frères et des sœurs n'auront pas les mêmes facilités d'apprentissage, certains seront malades, d'autres non. C'est de ce pouvoir biologique que l'on hérite et qui nous est imposé dont il sera question ici, ainsi que du pouvoir que l'humain peut aujourd'hui exercer sur ce pouvoir du biologique. En effet, les recherches réalisées dans le domaine de la génétique ont des conséquences immédiates sur le développement des biotechnologies; elles nous permettent désormais d'intervenir à différents niveaux de la transmission du « pouvoir de faire » et, par conséquent, sur la destinée génétique de nos

MARIE-PIERRE CHEVRON

descendants potentiels. Avec les biotechnologies, l'homme devient lui-même objet de la technique et de la manipulation. La médecine accomplit des performances jamais atteintes. Toujours repoussée par les progrès techniques, l'impossibilité biologique de faire devient inacceptable et, bien que faisant frémir, les possibilités de prévenir ou de réparer qu'offrent le diagnostic génétique, la thérapie génique, les cellules souches embryonnaires et le clonage, séduisent. Ces développements s'accompagnent, trop souvent *a posteriori*, du déploiement de cadres juridiques, et d'efforts de vulgarisation scientifique pour que chacun puisse en avoir une juste représentation, à sa mesure, dans un intérêt à la fois privé et collectif¹. Dans un monde où les sciences occupent une place prépondérante, il est important de préparer les citoyens à une lecture et une compréhension critique des enjeux de la recherche en biologie. Ainsi, disposer d'une littérature génétique est aujourd'hui impératif pour nous permettre de participer et de réagir aux situations auxquelles nous seront sans doute tous un jour ou l'autre confrontés.

Dans le film *Still Alice*², Alice – superbe Julianne Moore –, brillante linguiste et universitaire de renom, vient juste de fêter ses 50 ans et s'inquiète de perdre des mots, et de se perdre parfois. Elle consulte un médecin qui invoque une maladie d'Alzheimer précoce. Un test génétique confirme qu'Alice porte en elle une mutation délétère responsable d'une forme rare et sévère de cette maladie, et qu'elle a pu transmettre ce gène muté à sa descendance. Alice a trois enfants : deux d'entre eux choisissent de faire un dépistage génétique pour déterminer s'ils sont porteurs de cette mutation. C'est le cas de sa fille aînée, qui tentait alors de devenir mère par procréation médicalement assistée, et

EXPLOITATION DU GÉNÔME

qui décide de faire un diagnostic préimplantatoire en vue de sélectionner les embryons sains à réimplanter. Cette forme rare de pathologie d'Alzheimer est une maladie génétique héréditaire dite autosomale dominante³. Lorsque l'on est porteur du gène muté, la pénétrance de la pathologie est de 100% : on peut donc être certain de développer la maladie. *Still Alice* présente une description froide et scientifique d'une histoire tragique, troublante et bouleversante, celle de la perte progressive de tout ce qui caractérisait un individu. Le pouvoir des gènes y est manifeste. Alice a hérité de ses parents une partition qui la définit génétiquement (on parle de patrimoine génétique hérité). Ce film, tout comme *Bienvenue à GATACCA*, dans lequel les familles aisées peuvent choisir les caractéristiques d'un enfant à naître⁴, soulève de nombreuses questions sur ce pouvoir des gènes hérité des parents. Peut-on s'en affranchir ? Peut-on contribuer à façonner la destinée génétique de ses descendants potentiels et prévenir, lorsque cela est possible, le développement de graves maladies ? Comment cela est-il possible ? Peut-on l'autoriser ? Pour aborder le sujet du pouvoir de la génétique au sein des familles, cet article abordera dans un premier moment les pouvoirs du génome, c'est-à-dire les rôles de l'inné et de l'acquis ou de l'environnement sur l'expression des caractères héréditaires. Dans un second moment, seront présentés quelques-uns des moyens techniques contribuant à façonner les destinées génétiques. La conclusion tentera enfin de dégager quelques pistes de réflexion sur les conséquences des recherches en génomique et tout particulièrement sur ce qu'elles rendent possibles au sein de ce qui semble se redéfinir comme un nouveau « corps familial ».

LES POUVOIRS DU GÉNOME

Nicolas Hartsoeker, biologiste néerlandais, représentait à la fin du XVII^e siècle le petit être en devenir tout entier logé dans la tête du spermatozoïde. Cette théorie dite de l'emboîtement des germes imaginait que :

Dieu étant le créateur de toute chose, [...] il avait, dès le commencement, créé tous les animaux, toutes les plantes et tous les hommes amenés à peupler le monde jusqu'à la fin des temps. Les enfants à naître existaient donc déjà, infiniment petits mais totalement formés, dans leurs géniteurs, qui abritaient eux-mêmes, dans cet état infiniment petit, leurs enfants et, par emboîtements successifs, toutes les générations futures⁵.

Elle s'opposait à la théorie dite de l'épigénèse qui, elle, stipulait un développement progressif et complexe de l'embryon⁶. Cette dernière théorie est aujourd'hui confirmée par la biologie moléculaire qui a identifié les programmes génétiques d'un déroulement embryonnaire normal⁷. Chez l'humain, la toute première cellule d'un individu à naître provient de la rencontre entre un ovule contenant 23 chromosomes apportés par la mère biologique, et un spermatozoïde contenant lui-même 23 chromosomes, apportés par le père biologique, ou père génétique. Dans les heures qui suivront la rencontre, cette première cellule embryonnaire se divisera en deux, en quatre, puis en huit cellules⁸. À cette étape du développement, les cellules (dites indifférenciées ou totipotentes) sont toutes identiques. Ce sont des cellules souches embryonnaires : chacune d'entre elles pourrait donner naissance à un organisme humain complet⁹. C'est à ce stade que l'on congèle les embryons en vue d'une éventuelle implantation future, que l'on effectue le diagnostic préimplantaire (DPI)¹⁰ ou que le clonage est possible. Plus

EXPLOITATION DU GÉNÔME

tard ces cellules se différencieront pour nous permettre de nous mouvoir (cellules musculaires, d'os, de tendons, de nerfs...), de sentir et de connaître le monde, de le rêver et de l'expliquer (cellules de la rétine, de la cochlée, de la peau, cellules nerveuses, etc.). Chaque cellule souche contient des informations génétiques uniques et caractéristiques de l'individu à naître. Transmises de cellule en cellule ces informations d'une rare richesse décrivent et attribuent les rôles de chacune des soixante quinze mille milliards de cellules de l'organisme pour lui permettre de « faire corps », au sens littéral du terme.

Si toutes les cellules présentent initialement les mêmes informations génétiques, chacune l'exprimera de façon « tissu-spécifique », c'est-à-dire en fonction de sa localisation dans l'organisme, du temps et de son environnement. L'opération est arbitrée par des séquences régulatrices qui, à l'image de lecteurs capables de « lecture différenciée », décryptent et font émerger différents scénarii d'un même ouvrage. Tout dépend seulement de la manière de le lire. Ces scénarii permettent d'organiser l'ensemble de la matière qui sous-tend la vie de l'organisme. L'ouvrage complet ne peut dès lors être déchiffré et exprimé dans son entier qu'en considérant l'intégralité des contenus et des contextes cellulaires, à l'image des musiciens d'un orchestre ou des acteurs d'un film¹¹. Les scénarii sont principalement inscrits dans les quarante-six molécules d'ADN¹² composant elles-mêmes les quarante-six chromosomes¹³ caractéristiques de l'espèce humaine. En guise de lettres, de mots, de ponctuation et de didascalies, plus de trois milliards de nucléotides. Ce sont certains enchaînements de nucléotides qui forment ces passages particuliers que l'on les appelle les gènes, infimes parties des scénarii lus et interprétés sous le contrôle de séquences régulatrices. Les molécules d'ADN constituent à la fois des codes à déchiffrer par les cellules et pour les cellules elles-mêmes¹⁴.

Pour jouer la partition de la vie, trois niveaux successifs de codage au moins sont nécessaires: un premier codage dans les molécules d'ADN, un second dans les molécules d'ARN, et un troisième dans le recrutement des acides aminés¹⁵. Ils entrent notamment en jeu dans la production des protéines constituant les actrices de la pièce¹⁶. Comme des fautes de frappe, d'orthographe ou de syntaxe, les anomalies de production, effets de mutation dans les molécules d'ADN, peuvent conduire à de graves pathologies. Elles ont des effets variables sur la lecture des scénarii par les cellules, et donc sur l'expression des caractères d'un individu¹⁷, c'est-à-dire, en biologie, sur ses particularités observables (couleur de la peau, taille, force musculaire, etc.). Certains caractères relèvent de la responsabilité d'un seul gène, dont l'altération peut dès lors avoir de sévères conséquences, le plus souvent incurables, malgré les progrès récents de la thérapie génique¹⁸. Toutefois, la majorité des phénotypes macroscopiques observés dépendent de plusieurs gènes: on parle alors de caractères multigéniques. Une altération survenant au niveau d'un gène impliqué dans la réalisation d'un caractère complexe entrainera une variabilité du phénotype¹⁹.

Cette description a de quoi effrayer et soulève d'ores et déjà la question du pouvoir des gènes, de notre dépendance à ces «possibilités de faire» en fonction de l'expression héritée d'un caractère donné. Certains diront que tout est inné, inscrit dans les molécules d'ADN, imposé par nos parents. D'autres répondront que les gènes ne sont pas essentiels, que ce qui compte surtout, c'est l'environnement dans lequel l'individu se développe. En réalité, l'expression d'un caractère dépend le plus souvent des deux, avec une influence plus ou moins grande des composantes génétique ou environnementale selon le caractère observé²⁰. L'étude du rôle de l'environnement sur l'expression d'un caractère,

EXPLOITATION DU GÉNÔME

l'épigénétique²¹, a permis de mettre en évidence l'impact du contexte sur la structure même de la molécule d'ADN, ainsi que sur son organisation dans l'espace et, corollairement, sur sa possibilité d'être lue ou exprimée par la cellule²². L'environnement est responsable de modifications épigénétiques conduisant à une utilisation variable du génome. Ces modifications, comme les notes d'un metteur en scène griffonnées en marge de l'œuvre dont il interprète la représentation, prennent la forme d'annotations chimiques modalisant l'expression du scénario déjà écrit²³. On a pu démontrer, dans le cas de modèles animaux, une transmission de certaines de ces modifications acquises aux générations suivantes²⁴.

Considérant l'idée du pouvoir que nous conférerait la possibilité d'intervenir sur le génome, les scientifiques se sont mis à séquencer, dans un effort mondial, le génome humain²⁵. Les progrès réalisés dans les techniques d'exploration ont ainsi permis de développer nos moyens d'agir sur la destinée génétique de nos descendants, de la façonner, voire d'en prévenir les fatalités.

FAÇONNER LA DESTINÉE GÉNÉTIQUE DE SES DESCENDANTS POTENTIELS

En avril 2003 s'achevait le premier séquençage complet d'un génome humain²⁶. Aujourd'hui, une telle opération tend à se démocratiser, ce qui laisse aisément imaginer que, dans un futur proche, l'examen relèvera de la routine et sera systématiquement intégré au dossier médical. Si, comme l'indique le journal *Le Monde* dans son dossier « Business, éthique, légalité... le séquençage de l'ADN en questions²⁷ », nous n'en sommes pas encore au stade du bien de consommation courant, on s'en approche²⁸. Les avancées dans le domaine des technologies exploratoires des génomes sont d'ores et

déjà impressionnantes : on peut réaliser aujourd'hui le diagnostic de n'importe quelle pathologie génétique. En France, l'Agence de la biomédecine²⁹ collabore depuis 2004 avec les autorités sanitaires pour rendre accessible les ressources de la génétique médicale, tant au niveau du diagnostic de la pathologie, que dans sa prise en charge, à tout patient affecté d'une maladie génétique. Son site internet permet de se renseigner sur le don d'organe, le don de spermatozoïdes et d'ovocytes, le diagnostic génétique, le diagnostic préimplantatoire, le don de cellules de cordon et son intérêt dans la production de cellules souches embryonnaires³⁰. À ce sujet, et comme nous l'avons mentionné, les cellules souches embryonnaires présentent une capacité illimitée de se différencier en cellules spécialisées et incitent en ce sens d'immenses espoirs thérapeutiques³¹. Jusqu'en 2013, l'Agence de la biomédecine s'était principalement consacrée à diffuser la pratique du prélèvement de sang de cordon dans les services médicaux. Cet objectif étant aujourd'hui atteint³², cette volonté de développer un Réseau Français de Sang Placentaire s'inscrit davantage dans une logique qualitative que quantitative³³. Ainsi, le DPI associé à un typage du complexe majeur d'histocompatibilité³⁴, le DPI-HLA³⁵, a pour double objectif de permettre la conception d'un enfant indemne d'une maladie génétique familiale ayant atteint son aîné, et de le soigner, lui aussi, de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevées dans le cordon ombilical ou, plus tard, dans la moelle osseuse de son cadet. Actuellement, 74 pays sont en lien pour augmenter les chances de trouver un donneur ou une unité de sang placentaire compatible pour chaque malade³⁶.

L'exploitation des génomes permet bien d'autres choses encore, comme par exemple les tests de paternité. En France, la loi du 7 août 2004 n'autorise les tests de filiation génétique qu'en cas

EXPLOITATION DU GÉNÔME

de mesures d'enquête ou d'instruction judiciaires³⁷; d'autres pays permettent cependant de faire librement des tests de paternité, comme l'Espagne ou l'Allemagne. Mais peu importent les frontières, le marché des tests ADN est actuellement en plein essor³⁸, on parle même de génomique récréative³⁹. La société 23andMe⁴⁰, financée par Google, propose pour moins de 1000 dollars de connaître notre patrimoine génétique par un simple test de salive et quelques outils disponibles sur leur site⁴¹. Ces analyses sont rendues possibles grâce aux analyses dites pangénomiques par puce ADN⁴². De très nombreuses études de ce type sont actuellement réalisées dans le monde⁴³, notamment en cancérologie pour « permettre aux cliniciens d'orienter les patients vers les thérapeutiques qui leur bénéficieront le plus tout en évitant des chimiothérapies inutiles et coûteuses⁴⁴ ». Mais de tels bénéfices n'iraient pas sans faire naître d'autres problèmes. En effet, qu'en serait-il si notre profil génétique ne correspond pas aux traitements? Nous retrouverons-nous alors privés de thérapie? Et comment réagiraient les assurances maladies face à ces résultats?

Depuis 2015, le développement d'une technique révolutionnaire de biologie moléculaire nommée CRISPR-Cas9 nous confère le pouvoir de corriger ou de modifier n'importe quel patrimoine génétique comme s'il s'agissait d'un texte à éditer en coupant, collant et remplaçant les mots⁴⁵. Cette technique ouvre des perspectives infinies dans la production des OGM et la thérapie génique; son utilisation sur l'embryon humain a déjà été autorisée dans certains pays, comme au Royaume Uni depuis le 1^{er} février 2016⁴⁶.

Ces différents développements soulèvent de nombreuses interrogations. En effet, la possibilité d'agir questionne le caractère conditionnel de l'acte: que diront nos enfants et nos petits-enfants s'ils développent une pathologie qui aurait pu être

MARIE-PIERRE CHEVRON

diagnostiquée par un test génétique ou « soignée » par génie génétique ? Comment réagiront les enfants dont les parents n'auraient pas conservé les cellules souches embryonnaires de leurs dents de lait à des fins préventives ?

PISTES DE RÉFLEXION :
CONSÉQUENCES DES RECHERCHES EN GÉNOMIQUE
SUR LA STRUCTURE DU « CORPS FAMILIAL »

Le nombre de données sur le génome s'accroît de manière exponentielle et confirme, s'il en était besoin, que nous ne naissons pas génétiquement égaux. On n'hérite pas tous des mêmes cartes génétiques et parfois, comme dans le cas d'Alice, certaines partitions génétiques conduisent un jour, malgré des stratégies efficaces pour renforcer sa résistance mnésique et repousser les limites de la maladie, à perdre ce qui nous caractérise intellectuellement. En effet, si l'architecture et les capacités mnésiques acquises peuvent éventuellement compenser, dans un premier temps, les défaillances et ainsi « donner le change », elles ne freineront qu'en apparence une dégradation cellulaire qui finit toujours par l'emporter.

Les connaissances et les applications techniques qui découlent de l'accumulation de ces données génétiques ont d'importantes conséquences en médecine certes, mais également sur la société. En effet, nous avons désormais, au sein d'une famille, un « pouvoir » de choisir, de faire ou non un diagnostic génétique, un diagnostic préimplantatoire ou des tests de filiation. La question de la gestion future de ces informations reste ouverte. *Bienvenue à GATACCA*, ce monde dans lequel les parents financièrement aisés choisissent les caractéristiques de leur enfant à naître, préfigure-t-il le monde de demain⁴⁷ ? Dans tous les cas, le pouvoir d'agir s'articule comme une nouvelle possibilité de savoir,

EXPLOITATION DU GÉNÔME

possibilité engageant elle-même un choix, celui de connaître l'avenir, mais aussi, et sans projection fictionnelle, l'advenu. De nombreuses recherches ont par exemple révélé le pourcentage élevé d'enfants illégitimes⁴⁸. Jusqu'à présent une femme avait le pouvoir de cacher l'origine d'un enfant illégitime à sa propre famille, voire de se la cacher à elle-même. Or, la génétique lève le voile de l'intimité, du secret, du mensonge, au profit d'une vérité dont l'exposition menace la famille d'implosion. Même plan, autres possibilités: une femme peut désormais choisir son statut de mère: génétique, utérine ou sociale; l'homme, quant à lui, peut devenir père ou simple parent génétique, donneur de sperme⁴⁹. Les liens de parenté s'en trouvent potentiellement multipliés et leur radicale complication pose des questions sur les modes de gestion des affiliations. Quelles conséquences sur la structure du « corps familial » lorsque celui-ci déborde, hors de son noyau traditionnel, sur la société au sens large? Mettrons-nous nos profils génétiques sur les réseaux sociaux pour retrouver des frères et des sœurs, une mère ou un donneur de sperme afin de savoir d'où l'on vient? Les résultats de recherche nous donneront-ils le pouvoir d'accuser ou de réfuter et de reporter sur sa mère ou son père génétique les responsabilités de nos actes? Ce n'est pas impossible. En Angleterre, un groupe de chercheurs du Collège Impérial de Londres suppose qu'une meilleure prise en charge des femmes enceintes pourrait prévenir la criminalité⁵⁰. Ainsi, telle qu'elle est perçue par Richardson et ses collègues, l'épigénétique devient sournoisement un mode de culpabilisation/responsabilisation pragmatique des mères.

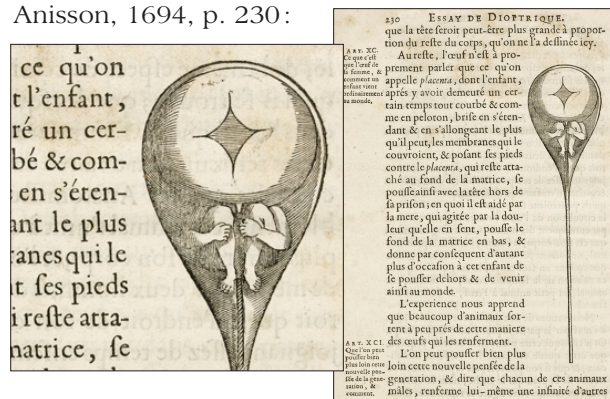
De nombreux auteurs, philosophes, éthiciens, anthropologues, historiens des sciences, sociologues, etc., étudient les retombées de ces développements biotechnologiques⁵¹. Si l'on tente bien de légiférer sur ces questions, ce n'est le plus souvent

MARIE-PIERRE CHEVRON

qu'*a posteriori*, après s'être laissé prendre dans l'extension extraordinaire, fascinante et effrayante, des possibilités. Cet article n'a pas la prétention d'une prise de position déontologique; il a pour simple objectif de sensibiliser aux données, aux outils et aux enjeux problématiques de la recherche en génétique, d'esquisser la littératie⁵² nécessaire à une meilleure compréhension des questions qu'elle suscite, questions qui touchent aujourd'hui, à travers les fondements de la vie et de l'individu, les structures profondes de la famille. Dans un monde où le pouvoir des sciences, plus médiatisées que jamais, devient lui-même, du politique au domestique, enjeu de pouvoir, une telle littératie semble en effet importante pour éviter, comme le recommande généralement Pierre Bourdieu, que «l'opinion d'une minorité se transforme [...] en opinion publique⁵³», que l'hermétisme d'un savoir entrave la réception et l'usage critiques de ce qu'il rend possible.

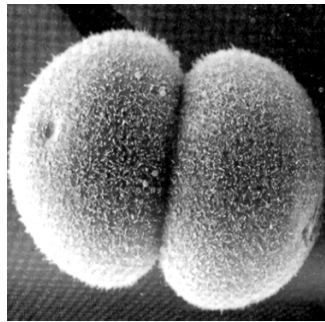
NOTES

1. *Rapport Brundtland*, 1987 [en ligne].
2. Film réalisé par Wash Westmoreland et Richard Glatzer en 2014, d'après le roman *Still Alice* de Lisa Genova, paru en 2009 aux éditions américaines Simon and Schuster.
3. Les maladies autosomales impliquent des gènes situés sur des autosomes. Ce sont des chromosomes organisés par paires: un chromosome provenant de la mère génétique et un chromosome apporté par le père génétique au moment de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde. Chez l'humain, il existe 22 autosomes et une paire de chromosomes sexuels hétérologues constituée de deux chromosomes X chez une femme, et d'un chromosome X et d'un chromosome Y chez l'homme. Deux autosomes portent des gènes dits homologues, c'est-à-dire similaires mais non nécessairement identiques. On parle alors d'allèles d'un même gène. Dans une maladie autosomale dominante, il suffit qu'une seule copie du gène impliqué dans la pathologie soit muté pour que cette dernière se développe.
4. Film américain d'anticipation réalisé par Andrew Niccol en 1997.
5. N. HARTSOEKER, *Essay de dioptrique*, Paris, Jean Anisson, 1694, p. 230 :

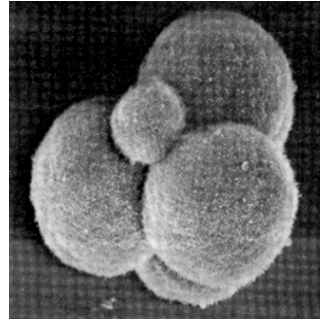


NOTES

6. La théorie préformiste dite de l'emboîtement des germes a pris fin après une polémique féroce entre préformisme et épigénèse à la fin du XIX^e siècle avec le développement de la théorie cellulaire et du rôle de la cellule.
7. Les données biologiques présentées ci-après ont toutes été validées par de très nombreuses recherches, publiées dans des revues scientifiques prestigieuses. Nous avons choisi de nous appuyer sur un ouvrage de référence en biologie, *Campbell Biology* (10th Edition) by J. B. REECE, L.A. URRY, M. L. CAIN, S. A. WASSERMAN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON, 2013.
8. Cellules embryonnaires, stades 2 cellules et 4 cellules (avec globule polaire). Données personnelles:



Embryon au stade de deux cellules.



Embryon au stade de quatre cellules.

9. C'est ce que l'on observe lors de la formation de vrais jumeaux issus d'une même cellule œuf chez qui la première cellule s'est divisée en deux cellules qui se sont par la suite développées chacune indépendamment, pour donner naissance à deux individus presque parfaitement identiques génétiquement. Des clones donc.
10. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est proposé aux couples qui risquent de transmettre à leur enfant une maladie génétique sévère et incurable au moment où la démarche de DPI est initiée. Le diagnostic génétique est réalisé sur un embryon au stade de développement de huit cellules, obtenu par fécondation *in vitro*, avant qu'il ne soit implanté chez une femme. Le couple peut ainsi

EXPLOITATION DU GÉNÔME

débuter une grossesse avec un embryon non atteint de la maladie recherchée. En Allemagne, le DPI est interdit à cette étape de huit cellules, mais autorisé plus tard, en vertu du droit de l'embryon : la Cour constitutionnelle allemande est en effet le seul tribunal du monde occidental à avoir reconnu (en 1993) le droit à la vie de l'embryon. Néanmoins, elle a déclaré admissible une solution du délai accompagnée d'un entretien de conseil obligatoire. Voir INSTITUT EUROPÉEN DE BIOÉTHIQUE [en ligne, consulté le 24 juillet 2015].

11. Ces scénarii que sont les informations génétiques sont en partie situés dans le noyau, un espace protégé au sein de chacune des milliards de cellules qui nous composent. Ils constituent ce que l'on nomme le génotype d'un individu. Il sera lu et exprimé par chacune de nos cellules pour exprimer l'ensemble des caractères d'un individu, que l'on nomme le phénotype.
12. ADN ou Acide DésoxyriboNucléique. Les molécules d'ADN sont de très grandes molécules constituées de nucléotides. Un nucléotide étant lui-même constitué de l'assemblage d'un groupement phosphate, d'un sucre, le désoxyribose et de 4 bases azotées. Les nucléotides ne diffèrent que par la composition de leurs bases. Pour écrire l'ensemble de la biodiversité sur Terre, seules 4 bases différentes suffisent : l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine, le plus souvent nommées ATCG. Le mécanisme de la transmission et de l'expression des caractéristiques héritées se situe dans la structure de l'ADN elle-même. Le codage des informations se trouve dans la séquence des nucléotides, c'est-à-dire dans le type d'enchaînement des nucléotides.
13. Un chromosome est composé d'une molécule d'ADN enroulée sur elle-même, puis autour de protéines, dans des boucles complexes. L'ADN est ainsi compacté sous forme de chromosome uniquement au moment de la division cellulaire, lorsque la cellule transmet ses informations génétiques à ses cellules filles.
14. Les informations génétiques sont contenues dans les séquences nucléotidiques qui composent les

NOTES

molécules d'ADN. Elles seraient comparables à des enchaînements de lettres ininterrompus, avec des passages indiquant le rythme auquel elles doivent être lues dans le temps et dans l'espace géographique du corps. Une séquence nucléotidique est comme une suite de lettres dans le roman d'une possibilité de vie, un roman qui serait écrit sans aucun espace entre les lettres, sans aucune ponctuation, sans aucune majuscule. Les séquences régulatrices sont les espaces entre les mots, les respirations du texte. Sans ces instructions, il est impossible de trouver un sens à la phrase. Elles sont indispensables et essentielles à leur propre déchiffrement ainsi qu'à celui des gènes. Elles indiquent les endroits où démarrer une lecture, où la stopper, son rythme et ses expressions spécifiques, sa ponctuation en phrases intelligibles. La forme même des molécules d'ADN dans l'espace influence également cette lecture.

15. De manière très simplifiée, les messages originaux sont conservés dans le noyau de la cellule. Il s'agit de séquences d'ADN qui composent les gènes et leurs séquences régulatrices. Ces messages sont transcrits, copiés puis transportés dans le cytoplasme des cellules sous forme de séquences organisées dans les molécules d'Acides Ribonucléiques; certaines de ces séquences seront traduites en protéines à l'aide d'un nouveau code, appelé code génétique. Ce dernier fait correspondre à un enchaînement spécifique de trois nucléotides un acide aminé particulier. Les acides aminés sont au nombre de 20.
16. Cette production des protéines est régulée de manière extrêmement complexe et fine par les nombreux éléments constitutifs de la cellule elle-même. Si l'ADN contient les instructions permettant de construire les protéines, un peu comme une recette de cuisine, celles-ci portent véritablement la fonction. Elles seraient le plat cuisiné par la cellule. Ce sont elles qui transportent l'oxygène dans nos globules rouges, qui font se contracter nos muscles, qui nous permettent de digérer les aliments qui nous fournissent l'énergie indispensable à notre vie, qui nous permettent d'établir les connexions neuronales pour apprendre, qui

EXPLOITATION DU GÉNÔME

font battre notre cœur, qui nous font ressentir et réagir au monde qui nous entoure. Ainsi, des erreurs survenant dans leur fabrication pourraient conduire à un défaut de transport d'oxygène, un défaut de contraction musculaire, des anomalies ou des déficiences cognitives.

17. Car en effet l'ADN peut muter. Les mutations sont des changements de une à plusieurs bases dans la séquence des molécules d'ADN. Elles ont lieu à chaque instant de la vie d'un organisme. Elles seront à l'origine d'une pathologie si elles surviennent dans un gène ou une séquence régulatrice essentielle. Le plus souvent, elles n'ont pas ou peu d'effet. Elles sont à l'origine de la diversité observée entre les êtres vivants. C'est alors l'accumulation de mutations successives qui conduit au changement.
18. Ce sont des caractères dits « monogéniques ». Certaines pathologies sont dues à des mutations survenant dans un tel gène. C'est le cas de la myopathie de Duchenne, une maladie neuromusculaire dégénérative, de certaines maladies respiratoires comme la mucoviscidose, de certaines maladies métaboliques comme le diabète insulino-dépendant. Ou encore de la chorée de Huntington, une maladie neurodégénérative due à une répétition anormale d'un triplet de nucléotide CAG dans la séquence du gène HD, situé sur le chromosome 4 et codant pour une protéine appelée huntingtine, dont la fonction est de réguler le trafic intracellulaire et la sécrétion d'un important facteur impliqué dans la survie des neurones existants, la croissance et la différenciation de nouveaux neurones et des synapses. C'est également le cas de la forme de maladie d'Alzheimer précoce citée en début d'article, dite autosomale dominante (voir *supra* note 3).
19. C'est le cas par exemple de la couleur de la peau, de la couleur des yeux, de la taille et de bien d'autres caractères. Malgré tout, certaines mutations de ces gènes pourront augmenter le risque de développer certains cancers, comme celle survenant dans le gène BRCA1, qui code pour une protéine régulant la division des cellules, et qui peut être à l'origine de cancers du sein, de

NOTES

l'utérus ou des testicules. Voir à ce sujet: NATIONAL CANCER INSTITUTE (NIH) [en ligne, consulté le 24 juillet 2015].

20. Comme le soulève le professeur Pierre-Henri Guyon de l'Université Paris Diderot dans sa conférence sur «L'inné, l'acquis... et le reste» (*Médiathèque de l'Université Paris 7 Diderot* [en ligne, consulté le 28 juillet 2015]), déterminer la part de l'inné et de l'acquis dans l'expression d'un caractère revient à se demander «qui de l'ampoule ou de l'électricité est le plus important pour la lumière?». Les deux sont indispensables. Disposer d'informations, et sur l'ampoule, et sur le courant électrique, permettra d'intervenir plus facilement en cas de désordres à réparer.
21. L'épigénétique est une branche de la biologie qui connaît actuellement un essor important.
22. Une séquence nucléotidique accessible ou non à la lecture. Réalisée par Natalia Mankova, 2014 :

```
AACTGCTAGGCATAACGTACT  
GACTTGAGGCCCGCTTAGCAT  
AGCATGCATGGCAACTGCTAG  
GCATAACGTACATTAAGCATG  
CATGATGCTGACACATAGCAT  
GCATGGCATTTCATAGCATGCA  
TGGCATTACGGACTGACATGC
```



23. Des méthylations, des acétylations.
24. Des expériences faites par exemple sur l'effet du stress sur une souris femelle gestante et ses conséquences sur sa progéniture. Mais cette transmission est difficile à démontrer au delà de trois générations. Il est intéressant de noter qu'au cours de sa grossesse une femme enceinte abrite en elle trois générations successives. La sienne, celle de l'enfant à naître, et celle qui sera issue de cet enfant à naître. Cette représentation de va pas sans rappeler la théorie des emboîtements de germes successifs du XVII^e siècle. Sauf qu'alors, le potentiel de l'enfant en devenir était tout entier contenu dans le seul spermatozoïde.
25. Voir à ce sujet: *Réseau d'information sur le séquençage du génome* [en ligne, consulté le 22 juillet 2015].

EXPLOITATION DU GÉNÔME

26. Le projet avait coûté plus de 2,7 milliards de dollars. En 2013, la lecture des quelques 3,4 milliards de lettres qui constituent un génome, coûtait 5000 CHF et s'effectuait en deux à trois jours. Tous les six à douze mois le coût de ce séquençage est divisé par deux, et la quantité d'informations générées doublée. En 2014, *Illumina*, une société américaine, proposait un séquençage du génome humain pour moins de 1000 dollars, soit moins de 800 CHF, et seulement quelques heures de calculs. Cette pratique du séquençage s'applique déjà à la recherche de tumeurs.
27. *Le Monde*, «Business, éthique, légalité... Le séquençage de l'ADN en questions» [en ligne, consulté le 22 juillet 2015].
28. *Futura-Sciences*, «Le séquençage du génome, bientôt destiné à tous?» [en ligne, consulté le 17 juin 2015] et *La Tribune de Genève* (archives), «Le séquençage de l'ADN deviendra un test médical courant» [en ligne, consulté le 18 mai 2015].
29. L'Agence de biomédecine a été créée dans le cadre de la révision des lois de bioéthique de 2004. C'est un établissement public national à caractère administratif sous tutelle du ministère de la santé. Son activité se répartit dans quatre grands domaines: la génétique, l'embryologie, la procréation, et la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. Elle assure des missions transversales en génétique constitutionnelle, délivre les autorisations et la formation des praticiens au diagnostic génétique, se charge de l'évaluation des pratiques et des résultats. Elle participe à l'organisation de l'activité de génétique sur l'ensemble du territoire, collabore et réalise des échanges d'expertise avec le monde entier. Elle s'occupe également d'assurer la veille scientifique. Cette agence dispose d'un portail internet impressionnant, avec un espace réservé au public, un espace pour les praticiens, et un espace institutionnel, qui permet à tout instant de se renseigner sur les textes juridiques qui légifèrent les pratiques d'exploitation des génomes et la biomédecine.
30. *EuroStemCell*, «Quelles maladies peuvent être traitées avec le sang de cordon ombilical?» [en ligne, consulté le 15 juillet 2015].

NOTES

31. *EuroStemCell*, «Les cellules souches embryonnaires: d'où viennent-elles et que peuvent-elles faire?» [en ligne, consulté le 15 juillet 2015].
32. Plus de 30 000 maternités ou bio-banques le proposent en France actuellement.
33. Dans le but de répondre au mieux aux besoins des patients, l'Agence de la biomédecine porte désormais une attention particulière à la richesse des cellules contenues dans un greffon issu de sang de cordon, ainsi qu'à la diversité des profils génétiques recueillis. Une loi donne ainsi la compétence à l'Agence de la biomédecine pour délivrer les autorisations d'extension du diagnostic préimplantatoire dans un but thérapeutique à titre expérimental.
34. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou système HLA (Human Leucocytes Antigen) est gouverné par un groupe de gènes situés sur le chromosome 6. Ces gènes sont répartis en deux classes: les gènes de classe I qui codent pour des antigènes présents à la surface de toutes les cellules comportant un noyau, et les gènes de classe II, qui commandent la synthèse d'antigènes présents à la surface de certaines cellules du système immunitaire. On connaît plus de 800 allèles différents pour les gènes du système HLA (c'est à dire 800 formes légèrement différentes de ces gènes). Tous ces gènes codent pour la production d'antigènes, sorte de petits drapeaux marqueurs disposés à la surface de toutes les cellules d'un organisme et caractéristiques d'un individu. Leur organisation et leur agencement constituent une sorte de carte d'identité cellulaire de l'individu. C'est la raison pour laquelle, lorsque ce dernier doit recevoir une greffe d'organe, de tissu ou de cellule, on doit rechercher un donneur dit compatible, c'est à dire dont le système HLA est au plus proche du sien. Sinon, la greffe sera rejetée par le système immunitaire du receveur.
35. *Agence de Biomédecine*, «Extension du DPI (DPI-HLA)» [en ligne, consulté le 17 juillet 2015].
36. À la fin de l'année 2013, plus de 600 000 unités de sang de cordon étaient répertoriées dans le monde. Une banque de cellules souches embryonnaires

EXPLOITATION DU GÉNÔME

existe à Châtel-Saint-Denis en Suisse. Elle fait partie du groupe Future Health Biobank qui possède également un laboratoire accrédité au Royaume Uni. En 2015, plus de 90 000 échantillons lui ont été confiés. Pour une durée de 25 ans, un stockage des cellules souches du sang de cordon coûtera 3345 CHF, 2300 pour les cellules du tissu et 2595 pour des cellules souches dentaires. Car, en effet, les dents de lait d'un enfant contiennent des cellules souches mésenchymateuses pouvant être utilisées en médecine réparatrice. Cette entreprise propose donc de les stocker en prévision de l'éventuel développement d'une maladie telle le diabète ou une maladie cardiaque.

37. De plus, il est absolument nécessaire d'avoir recueilli le consentement de la personne intéressée. Même en cas de décès, les tests ne peuvent être effectués si la personne n'a pas donné son accord de son vivant. Il est interdit de commander un test par internet au risque de se le faire confisquer par les douanes et d'être sanctionné de 15000 euros d'amende et d'un an d'emprisonnement. *Legi-France*, «Loi du 7 août 2004» [en ligne, consulté le 27 juillet 2015].
38. Il suffit de faire une recherche internet avec quelques mots clés simples pour accéder à une liste des laboratoires réalisant des tests de paternité, par exemple GENTEST, en Suisse.
39. *Forum Européen de Bioéthique*, «Marketing génétique: réalité scientifique et questionnement éthique» [en ligne, consulté le 23 juillet 2015].
40. *23andMe*, «Find out what your DNA says about you and your family» [en ligne, consulté le 23 juillet 2015].
41. Pour cela il suffit de commander le kit en ligne qui sera expédié le lendemain. Seules les adresses physiques aux Etats-Unis sont acceptées pour le moment. Les résultats des analyses prennent quatre à six semaines après réception de l'échantillon de salive. Le génome sera partiellement séquencé, environ un million de mutations connues seront mesurées. Le profil génétique permettra par exemple de connaître le pourcentage de risque de développer certaines maladies, mais

NOTES

aussi d'obtenir des informations sur l'hérédité et la généalogie. On peut par exemple lire dans un génome l'origine des populations, savoir si l'on a un parent qui vient d'Asie du sud-est ou d'Afrique subsaharienne.

42. Une étude d'association pangénomique est une analyse de nombreuses variations génétiques chez de nombreux individus, visant à étudier leurs corrélations avec des traits phénotypiques. Par exemple, à Lausanne, l'étude d'association pangénomique «CoLaus» recherche des associations entre les données médicales et génétiques d'une cohorte de plus de 6000 personnes dans le but de déterminer si certains profils génétique sont plus susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires, et de proposer des tests de prédisposition. Pour en savoir plus : *Médecine génomique, CHUV: Biobanque institutionnelle de Lausanne*, [en ligne, consulté le 23 juillet 2015].
43. À titre d'exemples, en 2013, certaines de ces études portaient en France sur des déficiences intellectuelles ou troubles d'apprentissage isolés, d'autres sur des troubles Envahissants du Développement, comme l'autisme. Les collaborations de recherche au niveau international et la mise en commun de ces données dans de grandes banques génomiques permettent de développer de plus en plus de tests dits de prédisposition génétique à une pathologie. Ainsi, l'entreprise INTEGRAGEN devrait mettre au point un test de diagnostic de l'autisme après avoir trouvé des mutations liées à cette maladie sur douze gènes différents. Autre exemple, chez REPROGENETICS, un laboratoire privé du New Jersey qui se qualifie d'expert dans le domaine du diagnostic génétique préimplantatoire, les couples porteurs d'une maladie génétique peuvent vérifier l'absence de la mutation avant l'implantation des embryons. Dans une interview, le directeur de ce laboratoire explique «qu'il pense pouvoir proposer d'ici un an un dépistage génétique unique de plus de 100 maladies, pour quelques milliers de dollars» [en ligne, consulté le 23 juillet 2015].
44. Résultats présents par INTEGRAGEN lors d'un colloque à Genève le 16 avril 2015.

EXPLOITATION DU GÉNÔME

45. J. D. SANDER, J. K. JOUNG, « CRISPR-Cas system for editing, regulating and targeting genomes », *Nature biotechnology*, 32(4), 2014, p. 347-355. Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire nommée CRISPR-CAS9 permettant de diriger de manière spécifique dans n'importe quel génome, un complexe qui pourra aller découper, puis remplacer une séquence d'ADN par une autre. Cette technique ouvre des perspectives de thérapie génique infinies.
46. H. MORIN, « Des manipulations génétiques d'embryons humains autorisées au Royaume-Uni, 1^{er} février 2016 », *Le Monde* [en ligne, consulté le 5 février 2016].
47. À mesure que la recherche sur le génome avance, elle pose des questions d'ordre social et éthique. A titre d'exemple, le rapport n°306 (2013-2014) de MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE (fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques et déposé le 22 janvier 2014) signale que l'Institut de génomique de Beijing (BGI) en Chine, le plus important centre de recherche sur le génome au monde, est sur le point de terminer son projet de recherche en génétique cognitive, avec le séquençage du génome de 2000 individus spécialement sélectionnés pour leur quotient intellectuel (QI) élevé. Selon les auteurs, cette recherche vise à déterminer les haplotypes ou allèles impliqués dans la composante génétique de l'intelligence.
48. Ils ont été mis en évidence par des examens génétiques réalisés lors d'analyses familiales de transmission d'un allèle muté. Plus de 15% des femmes ont ainsi avoué à leur médecin leur doute sur l'origine du père.
49. Pour être reconnu en tant que père, le donneur de sperme doit prouver qu'il peut prendre en charge financièrement et intellectuellement ses enfants.
50. Ces chercheurs ont produit sur leur site *begin-beforebirth.org* une vidéo dans laquelle ils établissent un lien entre un jeune homme sortant de prison et le stress de sa mère durant sa grossesse.

NOTES

51. Voir par exemple B. MUNIER (dir.), *Technocorps*, Editions François Bourin, 2014.
52. La littératie génétique se définit comme un ensemble de connaissances en génétique permettant à une personne d'être fonctionnelle en société. (B. V. BOWLING, «Development and Evaluation of a Genetics Literacy Assessment Instrument for Undergraduates», *Genetics*, 178, 2008, p. 15-22; M. P. CHEVRON, S. JEANNERET, «Curricula croisés Français-Sciences: accompagner la construction d'une littératie en génétique» (à paraître).
53. P. BOURDIEU, «La fabrique des débats publics», *Le Monde diplomatique*, janvier 2012. Extrait de *Sur l'Etat. Cours au Collège de France, 1989-1992*, Paris, Seuil, 2012.