

Cartographie génétique fonctionnelle et séquençage de nucléotides ou « Programme Génome Humain » ?

Henri Atlan

Ce qui est choquant dans le programme « Génome humain » est beaucoup moins son contenu — surtout dans sa dernière version, considérablement modifiée par rapport à ses premières présentations — que la forme qu'il a revêtue et revêt encore parfois quand il est présenté au public. Or cette forme est importante, étant donnée l'ampleur des moyens nécessaires pour convaincre les décideurs — hommes politiques et opinion publique — d'orienter les choix nécessaires en faveur de ce projet. D'où le soupçon que la présentation triomphaliste et, à la limite, trompeuse des retombées attendues du projet ait obéi à des motivations de l'ordre de la rhétorique et du souci de convaincre plutôt qu'à un souci d'argumentation scientifiquement fondée.

Le défaut essentiel de la forme de cette présentation est la double confusion, voulue ou non, consciente ou non : (1) entre cartographie fonctionnelle et séquençage physique de la totalité du génome ; (2) entre génome d'organismes de laboratoire et génome humain. • Il existe des différences d'objectifs, ainsi que d'ordres de grandeur du projet, entre cartographie fonctionnelle en vue de l'identification de gènes pathologiques dans des familles à risques bien repérées, et séquençage systématique du génome. On n'insistera jamais assez sur la différence des finalités de la recherche existant entre ces deux projets, qui sont souvent confondus dans une présentation abusive où l'on laisse entendre que le diagnostic et le traitement des maladies génétiques humaines est conditionné par le séquençage systématique de la totalité du génome humain. Non seulement

finalités et coûts sont différents, ainsi que les techniques utilisées, même si la cartographie fonctionnelle est éventuellement suivie du séquençage des gènes incriminés, mais encore les problèmes éthiques sont tout à fait opposés : souci de consentement des malades impliqués, et de confidentialité dans les enquêtes familiales nécessaires à la cartographie fonctionnelle ; souci de transparence et de liberté d'accès à l'information dans le cas de séquences de gènes.

• Deuxième confusion : génome animal et génome humain. Les retombées attendues du séquençage systématique de génomes d'organismes de laboratoire, sur lesquels une expérimentation génétique est possible, sont indiscutables en ce qui concerne les mécanismes de la régulation de l'expression génique, le rapport éventuel entre structure primaire et fonction dans les protéines, le rôle des parties non codantes du génome, et l'acquisition d'informations pertinentes sur les mécanismes moléculaires de l'évolution. On voit mal, en revanche, comment le séquençage d'un ou de quelques génomes humains pourrait avoir des retombées de ce type, qu'il s'agisse du génome d'individus réels ou de la juxtaposition du séquençage des ADN de chromosomes provenant d'individus différents.

La présentation la plus connue du projet, surtout dans ses versions initiales, a consisté à décrire les retombées scientifiques attendues à partir du séquençage systématique de génomes humains comme s'il s'agissait de génomes d'organismes de laboratoire ; puis, dans la foulée, à justifier ce travail sur le génome humain par les retombées médicales attendues concernant les

maladies génétiques, comme si la cartographie fonctionnelle n'était qu'un aspect particulier du séquençage systématique du génome.

On doit reconnaître que le programme Génome humain dans ses versions plus récentes (*National Research Council Report*, 1988, *Mapping and Sequencing the Human Genome*, Washington DC, *National Academic Press*) semble avoir en partie corrigé ses excès initiaux. D'une part, du point de vue des priorités, l'accent est mis sur le séquençage systématique d'organismes de laboratoire sélectionnés dans ce but ; d'autre part, en ce qui concerne l'homme, l'accent est mis sur le séquençage limité à des gènes préalablement identifiés par cartographie fonctionnelle. Reste le nom du programme, « Génome humain », probablement conservé pour ne pas désavouer trop brutalement le projet initial, ou parce que la double confusion reste présente, sauf qu'elle est repoussée à un avenir lointain. L'inconnu de ce qui aura été découvert en cours de route permet alors de se dispenser de justifier la croyance en la pertinence de ces confusions. Un nom plus neutre, par exemple « Programme de séquençage de nucléotides », récemment suggéré lors d'une conférence sur un futur centre européen, aurait moins d'impact médiatique mais serait certainement plus adéquat.

Mais comment peut-on expliquer cette double confusion ? Une explication possible est un certain cynisme de promoteurs d'un projet qui coûte cher et qu'il s'agit de « vendre » aux décideurs, en en montrant l'importance pour le bien de l'humanité grâce à des arguments dont on sait qu'ils sont discutables sur le plan scientifique, mais qu'on pense pouvoir utiliser pour con-

vaincre un public de non-spécialistes. J'ai du mal, personnellement, à croire en la totale mauvaise foi des promoteurs du projet. Quoi qu'il en soit, avec ou sans mauvaise foi, il est clair qu'une autre explication s'impose, à partir d'une représentation non critique de la notion de programme génétique. L'utilisation non critique et littérale de ce qui n'est qu'une métaphore a pu conduire à croire vraiment que des découvertes fondamentales tomberaient en quelque sorte du ciel, grâce à la réunion de moyens techniques permettant le séquençage automatique et de moyens informatiques supposés capables d'analyser ces séquences et de découvrir leur signification, comme s'il s'agissait de déchiffrer le *listing* d'un programme d'ordinateur. C'est ainsi que le déchiffrement du « livre de l'homme » devait permettre de tout connaître de la « nature humaine » puisque celle-ci, dans les représentations non critiques de la génétique, est déterminée par le génome comme l'exécution d'une tâche par une machine programmée est déterminée par le programme.

Ironie de l'histoire : cette présentation triomphaliste d'une toute-puissance de la génétique sur la base de cette utilisation littérale de la métaphore du programme a eu, au moins en Europe, un effet contre-productif évident. Certains militants écologistes, en Allemagne en particulier, sensibilisés par l'histoire de la génétique nazie, ont pris au sérieux ce qui leur était ainsi annoncé et en ont été terrorisés. Il en est résulté une perception de la génétique comme technique diabolique faisant jeter le soupçon sur pratiquement tout programme de recherche en génétique appliquée, y compris en génétique végétale.

La notion de programme génétique a eu une valeur heuristique et opérationnelle indubitable. Mais, comme il arrive souvent dans l'histoire des sciences, utilisée de façon non critique, en oubliant qu'il s'agit d'une métaphore et non d'une connaissance explicite de mécanismes bien identifiés, elle peut devenir un écran et empêcher de progresser dans la recherche de ces mécanismes. C'est en cela que la recherche de métaphores alternatives à celle du programme d'ordinateur peut être utile. On peut envisager, en particu-

lier, celle de l'ADN comme mémoire et ensemble de données utilisées par le réseau métabolique, lui-même traité comme un réseau d'automates, machine d'états capable d'« apprentissage non programmé » et d'auto-organisation structurale et fonctionnelle. L'avantage de cette nouvelle métaphore est d'indiquer un déplacement du centre d'intérêt. D'une attention portée presque exclusivement au « tout-génétique », on passe à la recherche de processus épigénétiques et à l'analyse de leurs mécanismes : protéines régulatrices de l'expression génique, régulation post-transcriptionnelle, déterminants cytoplasmiques, actions spécifiques de combinaisons d'effets non spécifiques (méthylations d'ADN, phosphorylations de protéines, transports ioniques...), champs morphogénétiques créés par des contraintes géométriques et dynamiques (gradients de concentration, information de position), et, de façon générale, régulation épigénétique de l'expression des gènes, non seulement des gènes de structure mais des gènes régulateurs. Gehring se demandait, après avoir découvert la fonction régulatrice des séquences *homeobox* : « Comment les régulateurs sont-ils régulés ? » Et il suggérait de chercher une réponse dans le cytoplasme et son information de position. A propos de cette nouvelle métaphore, on évitera bien sûr, autant que possible, de tomber dans le même piège qui consisterait à la prendre à son tour trop au sérieux. Mais ce qui n'était qu'un problème de théorie biologique, sans grande importance pratique du point de vue des recherches concrètement effectuées dans les laboratoires, est devenu, à l'occasion du projet « Génome humain », un problème social, éthique et politique de diffusion de la connaissance et de communication entre spécialistes et décideurs non spécialistes.

En attendant, des gènes sont séquencés, y compris des gènes humains, et leur mode de transmission et d'expression est mieux compris.

Les mécanismes de la régulation de l'expression génique sont étudiés en laboratoire sur des modèles expérimentaux en utilisant toutes les techniques disponibles, y compris, bien sûr, le clonage des gènes et leur séquençage.

Il résulte parfois de tout cela des avan-

cées importantes telles que la découverte des *master genes* et des séquences *homeobox* par Gehring chez les drosophiles, ou celle du rôle de la méthylation des ADN, ou des mécanismes de transmission génétique du syndrome de l'X fragile, etc.

On peut espérer que plus les mécanismes physico-chimiques sont compris, moins le danger existe de transformer en dogmes des métaphores théoriques globales, bien que, par ailleurs, on ne puisse pas s'en passer comme cadre de pensée orientant le questionnement et l'expérimentation ■

Henri Atlan

Service de biophysique, CHU Broussais-Hôtel Dieu, hôpital de l'Hôtel Dieu, 1, place du Parvis de Notre Dame, 75004 Paris, France.

TIRÉS A PART

H. Atlan.