

Génomique : la part de variabilité liée à l'environnement ne peut plus être niée

TRIBUNE - L'idée que nous serions prédéterminés par notre génome a donné lieu à des dérives, alertent le neurobiologiste Yeheskel Ben-Ari et les généticiens Françoise Clerget-Darpoux et Etienne Danchin

L'enthousiasme soulevé par le projet Génome humain et le montant énorme de son financement ont suscité des promesses extravagantes sur son impact en santé publique. En 2000, Francis Collins, directeur du NIH (le financer public de la recherche en médecine et santé aux États-Unis), prédisait que le décodage du génome humain allait permettre une révolution de la médecine en matière de prévention et de traitement.

L'apport est indéniable pour les maladies monogéniques (dûes à un variant rare de l'ADN). Mais on est loin de ces promesses pour les maladies multifactorielles, qui résultent de processus complexes impliquant des facteurs génétiques et environnementaux : maladies endocriniennes, neurologiques, psychiatriques, etc.

Au même moment, une équipe scientifique australienne a proposé d'utiliser les corrélations entre marqueurs génétiques et maladies complexes afin de calculer le risque pour un individu de développer une maladie multifactorielle en s'affranchissant des facteurs d'environnement. Il devient possible, par simple lecture de l'ADN, de séparer ce qui est génétique de ce qui est environnemental. L'approche appliquée à des échantillons de millions d'individus (dont les ADN récoltés par la société 23andMe, qui vend en ligne des tests génétiques) a donné lieu à des publications en croissance exponentielle dans des journaux scientifiques renommés.

Ces mêmes journaux s'inquiètent aujourd'hui de l'impact social de la génomique, alors qu'ils ont contribué à

crédibiliser une approche incompatible avec les connaissances biologiques. Ainsi, postuler l'absence d'interactions entre gènes et environnement, c'est nier les processus de régulation et de réaction à l'environnement qui surviennent tout au long de notre vie, dès le stade fœtal et même avant (effet sur l'embryon du régime alimentaire de la mère ou d'ancêtres récents, de leur exposition à des toxiques : tabac, alcool, polluants, bactéries, virus, etc.).

De la même façon, postuler que les facteurs génétiques se transmettent indépendamment de l'environnement, c'est nier la transmission de facteurs non codés par l'ADN parental, que l'on regroupe sous le terme d'hérité non génétique. Pourtant, outre la transmission de facteurs socioculturels, on sait, depuis les années 1990, que l'effet de facteurs d'environnement peut se transmettre sur plusieurs générations.

C'est donc sur la base de postulats erronés que l'on assiste à un retour en force du concept d'hérité visant à quantifier les parts de variabilité génétique et environnementale. Pourtant, depuis les travaux de généticiens comme Albert Jacquard, en France, ou Marcus Feldman et Richard Lewontin, aux États-Unis, on savait ces postulats inapplicables en biologie évolutive et en génétique humaine.

Les troubles du spectre autistique (TSA) illustrent parfaitement cette dérive des concepts. Les facteurs à la base des TSA sont extrêmement divers et les facteurs génétiques identifiés sont souvent des mutations de novo (survenant in utero et non codées par l'ADN paren-

**IL EST CLAIR QU'IL
Y A LOIN ENTRE
LA LECTURE
DE NOTRE ADN
ET LES PROMESSES
FAITES À SON SUJET**

tal), rendant inappropriée l'application de la notion d'hérité à l'autisme.

Par ailleurs, l'analyse des données non génétiques de la maternité (taillé du fémur au troisième trimestre, infection virale, position tête basse précoce, périmètre crânien plus grand peu avant la naissance, etc.) disponibles dans les maternités françaises nous a permis d'identifier dès la naissance la moitié des bébés qui seront diagnostiqués plus tard avec TSA et tous ceux qui ne le seront pas (travaux d'équipes de Marseille et de Limoges). Cette approche va permettre d'entreprendre tôt des prises en charge psychoéducatives pour atténuer les syndromes.

Les multiples événements pathologiques intra-utérins à l'origine des TSA génèrent une modification de la construction cérébrale. Ce sont les conséquences de cette modification qui sont la cause du syndrome, et non l'événement premier, ce qui rend peu utile son identification, sauf si l'on pense pouvoir l'éviter (ce qui est peu plausible dans les cas de mutations de novo). Cela explique pourquoi la quasi-totalité des traitements approuvés, ou en cours de l'être, proviennent de travaux

physiopathologiques classiques et non de données génétiques. Clairement, il ne sera pas possible de prévenir et de traiter les TSA en partant seulement de l'analyse de l'ADN.

La vision selon laquelle nous sommes prédéterminés par notre génome est d'autant plus préoccupante qu'elle est récupérée par certains pour justifier des visions racistes et des politiques eugénistes. Cette dérive a aussi entraîné, dans certains cas, des retards de plusieurs décennies dans la mise au point de traitements.

Il est clair qu'il y a loin entre la lecture de notre ADN et les promesses faites à son sujet. On ne peut pas s'affranchir de la complexité du vivant en reléguant au second plan des travaux basés sur des informations tout aussi importantes.

En conclusion, nous insistons sur l'importance d'une science ouverte intégrant aux informations données par la génomique toutes les connaissances acquises par les différents secteurs de la biologie, notamment celles de l'embryogenèse, de la transcriptomique, du microbiote, de l'épigénétique, de l'hérité non génétique, et des processus culturels et des sciences de l'évolution dans leur ensemble. ■

§
Yeheskel Ben-Ari, neurobiologiste, spécialiste de la maturation cérébrale, des épilepsies et des TSA ; **Françoise Clerget-Darpoux**, généticienne et mathématicienne, directrice de recherche émérite Inserm ; **Etienne Danchin**, directeur de recherche émérite CNRS, spécialiste de l'hérité non génétique