

# Note de lecture

Ce rapport est bienvenu à plus d'un titre. Il arrive à un moment particulier de l'histoire de la génétique. Les technologies de l'ADN sont devenues de plus en plus performantes et elles permettent le développement de biotechnologies diverses, parmi lesquelles les tests génétiques occupent une place importante. Mais en même temps, les analyses de génomes de plusieurs espèces, dont l'espèce humaine, ainsi que de nouvelles découvertes inattendues en biologie moléculaire et cellulaire (prions, possibilité de clonage reproductif de mammifère par « reprogrammation » de génomes de cellules adultes déjà différenciées, plasticité cellulaire...) ont montré les limites des représentations du déterminisme génétique dominantes pendant plusieurs décennies. L'importance des mécanismes épigénétiques avait été oubliée au profit d'un néo-préformationnisme où le génome fonctionnait à la manière d'un programme d'ordinateur (métaphore du « programme » génétique souvent confondue avec la réalité du code du même nom). Les gènes étaient censés contenir la totalité de l'information déterminant le développement, ainsi que les structures et les fonctions, normales et pathologiques, des organismes. Mais des mécanismes épigénétiques sont de plus en plus reconnus aujourd'hui dans la régulation d'activités diverses des gènes, y compris dans la cancérisation. L'organisme contrôle les gènes au moins autant que les gènes contrôlent l'organisme. Dans le contexte de cette nouvelle biologie dite « post-génomique », ou « génomique fonctionnelle », ou « protéomique », ou « biocomplexité », il est important de bien délimiter la place des technologies du gène. Les nombreux échecs des essais de thérapies géniques ont renforcé la déception de ceux qui avaient espéré que le chemin serait facile depuis la connaissance du gène d'une maladie – dans les rares cas de maladies monogéniques à forte pénétrance – jusqu'au traitement de cette maladie par transgénèse. Sur le plan théorique, certains ont été tentés de voir dans la « fin du tout-génétique » (Atlan H., Inra Editions, 1999) la fin de la génétique elle-même, d'autant plus que la définition même de ce qu'est un gène est devenue multiforme, dépendant du niveau d'analyse, moléculaire, fonctionnel, cellulaire, organismique. Autrement dit, la remise en question des représentations classiques simplistes sur les déterminismes génétiques a produit chez certains un scepticisme conduisant à jeter, si l'on peut dire, le bébé-gène avec l'eau du bain. Mais en même temps, la conviction que notre avenir et celui de notre descendance sont inscrits dans nos gènes, notamment pour ce qui concerne les maladies futures, est encore très forte dans le grand public, et joue parfois le rôle d'une véritable superstition « génétique ». Des tentatives de diffuser et banaliser la pratique de tests génétiques de toutes sortes profitent évidemment

de cette crédulité. Il était donc important d'entrer dans les détails de différentes sortes de déterminismes génétiques, maladies monogéniques dominantes ou récessives, à forte ou faible pénétrance, maladies polygéniques et gènes de prédispositions, caractères phénotypiques mal définis, tels que traits comportementaux, corrélés de façons plus ou moins rigoureuses avec des marqueurs génétiques dont les fonctions sont inconnues et peuvent être inexistantes. Il est évident que la seule qualification de « test génétique » n'a pas la même valeur diagnostique et prédictive dans toutes ces situations.

Le but de ce rapport était donc de faire le point, de façon différentielle suivant les situations, sur la crédibilité à accorder à des annonces plus ou moins sensationnelles de mise au point – et de mise sur le marché – de tests génétiques, en évitant deux écueils opposés : confiance aveugle en la valeur prédictive du « génétique » en toutes circonstances, et méfiance tout aussi aveugle, généralisée à partir de cas malheureusement réels, de tromperies sur la marchandise.

Ce but a été atteint en grande partie. On peut pourtant regretter que le rapport n'aborde pas du tout la question des tests génétiques appliqués au diagnostic ou à la prédiction de troubles du comportement. Qu'il s'agisse de maladies mentales relativement bien définies – malgré les différences d'écoles – ou de comportements considérés comme anormaux (agressivité, instabilité, troubles de l'attention, états dépressifs divers...) ou encore de traits de caractère et de comportements non pathologiques (orientations sexuelles...), des marqueurs génétiques sont régulièrement recherchés, et parfois « trouvés », avec publications dans des journaux scientifiques reconnus. Or, dans ce domaine, le caractère problématique de cette approche est encore plus grand, en son fondement pourrait-on dire, car le trait phénotypique supposé être déterminé génétiquement, même en partie, est très mal défini. Les comportements, normaux ou pathologiques, font partie d'ensembles non homogènes qui ne sont pas définis de façon univoque, malgré les efforts des classifications psychiatriques, au contraire, malgré tout, de ce que l'on observe même dans les maladies multifactorielles comme les diabètes, les cancers, ou les maladies cardiovasculaires. Dans ces conditions, la recherche de corrélations entre génotype et phénotype n'a plus aucun sens, dès lors que le phénotype lui-même est mal défini et dépend d'appréciations plus ou moins subjectives. Cette question a été abordée récemment à propos de la mise sur le marché, pour le moins abusive, de tests génétiques dits « de l'autisme », qui a donné lieu à un avis du comité d'éthique de l'Inserm. Le rapport gagnerait certainement à être complété par une analyse des problèmes particuliers que pose la recherche de déterminants génétiques de comportements normaux ou pathologiques.

**Henri Atlan**

*Professeur émérite de biophysique*

*Directeur du Centre de recherche en biologie humaine, Jérusalem*