

Le Monde, 26 sept. 2018

## Les mutations du dépistage prénatal

Sandrine Cabut et Paul Benkimoun, Sandrine Cabut et Paul Benkimoun

L'analyse de l'ADN circulant dans le sang de la femme enceinte permet de détecter de plus en plus d'anomalies chez l'enfant à naître. Le Comité consultatif national d'éthique, qui salue ce progrès, notamment dans le cas de la trisomie 21, souligne la nécessaire réflexion éthique avant l'élargissement de ce dépistage non invasif à d'autres affections génétiques

Matinée ordinaire de consultation pour la docteure Géraldine Viot, généticienne dans l'unité de diagnostic prénatal de l'Hôpital américain de Paris. Face à elle, une jeune femme de 36 ans enceinte de trois mois, adressée par son gynécologue. Géraldine Viot l'interroge sur ses antécédents obstétricaux et familiaux, regarde son dossier médical. *" Votre échographie est parfaite, mais il y a un marqueur biochimique dont le taux est un peu élevé, résume-t-elle. En combinant les données de l'échographie, des marqueurs, et votre âge, l'algorithme a évalué le risque de trisomie 21 pour votre bébé à 1/474. Selon les critères de la Haute autorité de santé (HAS), nous pouvons vous aider à affiner ce risque en vous proposant une quantification de l'ADN fœtal dans votre sang. "*

Sur une feuille blanche, la généticienne dessine des chromosomes, tout en expliquant le principe de ce dépistage : de l'ADN du fœtus passant dans la circulation maternelle, son " pesage " permet de détecter un éventuel chromosome 21 surnuméraire. Cet ADN fœtal libre peut être quantifié dès la 11e semaine d'aménorrhée, et jusqu'à la 27e. *" Si l'examen est négatif, on arrête de vous embêter, car le risque de trisomie 21 est alors divisé par cent, soit 1/47000. S'il est positif, la probabilité qu'il s'agisse réellement d'une trisomie est de 99,9 %, et nous réaliserons une amniocentèse pour confirmer le diagnostic "*, poursuit la praticienne. Le résultat du test, qui recherche aussi les trisomies 13 et 18 – plus rares et beaucoup plus sévères que la trisomie 21, sera connu en dix jours. Son coût, 390 euros, n'est pas encore pris en charge par -l'Assurance-maladie, *" mais beaucoup de mutuelles participent déjà "*, assure Mme Viot, en incitant sa patiente à en faire la demande.

Arrive ensuite un couple, dont la femme est enceinte de cinq semaines. Elle aussiest référée à l'Hôpital américain pour organiser un diagnostic prénatal, en l'occurrence un diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel. La jeune femme est en effet porteuse saine d'une mutation responsable du syndrome de Kennedy,

ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X, une affection neuro-musculaire rare transmise par les femmes et affectant les hommes.

*" Nous allons rechercher dans votre sang la présence d'Y, idéalement vers 9-10 semaines d'aménorrhée. S'il n'y en a pas, cela voudra dire que vous attendez une petite fille, et il ne sera pas nécessaire de proposer d'autres investigations. Si c'est un garçon, nous vous proposerons une biopsie de trophoblaste - placenta -, pour déterminer le statut de votre bébé "*, détaille Géraldine Viot. Avec chaque patiente à qui elle propose cet examen de l'ADN fœtal dans le sang maternel (4 ce matin de septembre), la généticienne prend le temps de détailler ses performances et ses limites, s'assure que la principale intéressée a compris le principe et les suites possibles.

Réflexion éthique

Moins de sept ans après leur mise à disposition (d'abord aux Etats-Unis à l'automne 2011, puis dans de nombreux pays, dont la France), les recherches d'ADN fœtal sur sang maternel ont déjà transformé le diagnostic prénatal, en diminuant notablement le recours aux examens invasifs – amniocentèses et biopsies de trophoblaste. Et ce n'est sans doute qu'un début. Dans son avis 129 concernant la loi de bioéthique, rendu public mardi 25 septembre, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) propose de *" favoriser un développement de ces approches de dépistage non invasif sur le sang de la mère (...) à un nombre supérieur d'anomalies génétiques "*. Le CCNE précise que *" la question de son éventuelle extension à l'analyse d'autres gènes de prédisposition, voire à l'ensemble du génome fœtal, nécessitera, une nouvelle fois, d'apporter une réflexion éthique, déjà amorcée par le CCNE dans l'avis 120 "*.

Aujourd'hui, en France, seule l'indication dans la trisomie 21, validée par la HAS en 2015, fait consensus. Le dépistage de cette affection génétique, auquel ont recours 85 % des femmes enceintes, repose en première intention sur la combinaison d'une échographie et de marqueurs sanguins au premier trimestre de la grossesse. Si le risque estimé est élevé, supérieur à 1/50, un caryotype fœtal est conseillé d'emblée. Une quantification d'ADN fœtal dans le sang maternel est recommandée pour un risque compris entre 1/51 et 1/1000. Ce seuil varie selon les pays.

Avec la montée en charge de ces tests non in-vasifs, le nombre de caryotypes fœtaux (par amniocentèse ou biopsie de trophoblaste), qui avait déjà chuté ces dernières années en France, continue de diminuer : il est passé de 38 541 en 2014 à 24 496 en 2016, selon les données de l'Agence de biomédecine. Des données à rapporter au nombre total des naissances : 783 640 en 2016. Sur le territoire, 14 laboratoires pratiquent désormais les analyses d'ADN fœtal sur sang maternel, ils n'étaient que 2 en 2014. Quand une trisomie 21 est confirmée par le caryotype fœtal, la plupart des femmes (77 % à 90 % en 2016)

choisissent d'interrompre leur grossesse. En France, en 2016, 84 enfants sont nés avec une trisomie 21 diagnostiquée en prénatal, et 488 ont été diagnostiqués après la naissance.

Ces tests, qui devraient bientôt être pris en charge par l'Assurance-maladie, le sont déjà en Suisse, en Belgique, au Danemark et aux Pays-Bas. Dans des pays comme les Etats-Unis, cette approche dite de diagnostic prénatal non invasif (DPNI) – en réalité plutôt un outil de dépistage –, va beaucoup plus loin que les trisomies. C'est le cas aussi au centre de diagnostic prénatal de l'Hôpital américain, qui a été le premier à proposer ces tests en France, début 2013, et en a déjà pratiqué plus de 10 000. Depuis trois ans, outre la recherche de trisomies, le docteur François Jacquemard et son équipe proposent, dans certains contextes, un examen plus complet, avec des kits analysés aux Etats-Unis. L'un, appelé MaterniT21Plus, permet de rechercher les 7 principales microdélétions (perte d'un fragment de très petite taille de chromosome) dont la délétion 22q11 (syndrome de DiGeorge), la plus fréquente ; la délétion 15q (syndromes d'Angelman et Prader-Willi)... " *Toutes sont associées à des difficultés d'apprentissage et des troubles du registre autistique* ", souligne Mme Viot. Le taux de détection varie de 75 % à 95 % selon la microdélétion. Le test le plus complet, appelé MaterniT Genome (980 euros), quantifie l'ADN des 23 paires chromosomiques, repérant sur chaque chromosome des anomalies de 7 mégabases ou plus, " *un seuil de détection équivalent à un caryotype fœtal par amniocentèse classique* ", poursuit-elle.

" *Notre métier de généticien n'est plus le même qu'il y a cinq ans. Le DPNI est un outil génial qui nous sort de situations compliquées sans prendre de risque pour la grossesse* ", s'enthousiasme la spécialiste, en expliquant son intérêt en présence de " *petits signes d'appel à l'échographie* " et dans certaines situations familiales (translocation familiale, par exemple). La spécialiste, qui fait aussi des bilans génétiques chez des enfants atteints de troubles du neurodéveloppement, en particulier déficience intellectuelle et autisme, illustre par des exemples. Récemment, elle a ainsi reçu une femme enceinte qui avait déjà un enfant autiste, et il y avait deux autres cas de troubles envahissants du développement dans sa famille proche. L'origine de ces troubles n'était pas identifiée. " *Elle a demandé un test d'ADN fœtal complet, souhaitant diminuer les risques pour son futur bébé. Si on trouve une microdélétion connue pour être associée à des troubles autistiques et que ce remaniement est confirmé à l'amniocentèse, l'indication d'une interruption médicale de grossesse sera discutée avec la patiente* ", indique Mme Viot.

Elle évoque aussi le cas de la microdélétion du syndrome de DiGeorge, dont la fréquence est de 1/2000 à 1/4000 à la naissance. " *Ces enfants ont des troubles d'apprentissage dans 80 % des cas, et plus d'un tiers développent des troubles*

*psychiatriques sévères à l'âge adulte. Il existe une variabilité d'expression dans ce syndrome. La gravité dépend aussi de l'existence d'une malformation associée, en particulier cardiaque ", souligne-t-elle. L'immense majorité de ces microdélétions sont accidentelles, non héritées des parents, mais il arrive qu'un des parents soit porteur, et le risque de transmettre est alors de 50 %.*

*Au total, sur les 10 000 recherches d'ADN fœtal sur sang maternel déjà pratiquées à l'Hôpital américain, les médecins ont eu seulement 10 faux positifs, c'est-à-dire des anomalies non confirmées après geste invasif. " Cela correspond à des défauts chromosomiques au niveau du placenta, mais non présents dans les cellules fœtales, car l'ADN que nous analysons est en fait de l'ADN placentaire ", décrypte Mme Viot.*

*Mais ces dépistages, plus larges par ADN fœtal sur sang maternel, et que l'équipe de l'Hôpital américain est la seule à proposer en France, ne font pas l'unanimité. " Ces tests sont très fiables pour la trisomie 21, un peu moins pour les trisomies 13 et 18. Quant aux recherches de microdélétions, c'est techniquement plus difficile, et les résultats sont moins bons ", estime le professeur Damien Sanlaville, chef du service de génétique des Hospices civils de Lyon. Concernant le syndrome de DiGeorge, en particulier, " il y a une controverse internationale sur sa fiabilité, et sur l'intérêt du dépistage prénatal sur ADN fœtal, poursuit-il. Les plus optimistes estiment que le taux de faux positif est de 50 %, les plus réticents parlent de 80 %, c'est-à-dire que 8 femmes sur 10 seraient inquiétées pour rien ". La question de la sévérité du syndrome et donc de la pertinence d'une interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic prénatal est aussi posée.*

*Impatience des investisseurs privés*

*" Aux Etats-Unis, cela se fait. Il y a aussi des demandes en France suite à un diagnostic de syndrome de DiGeorge, mais il est impossible de prédire le pronostic en dehors de celui de la malformation cardiaque, si elle est présente et dépistée à l'échographie ", pointe Damien Sanlaville. Une limite que reconnaît Géraldine Viot, en soulignant l'importance d'une analyse au cas par cas du contexte familial (un enfant déjà atteint avec un handicap lourd, par exemple) pour prendre la décision.*

*Dans une tribune publiée le 5 septembre, trois médecins de l'hôpital Necker (AP-HP) dont le professeur Yves Ville, un autre pionnier des tests d'ADN fœtal dans le sang maternel en France, sont carrément critiques. " La transformation de cette révolution scientifique en révolution sociétale a été très – voire trop – rapide, et s'est focalisée sur la trisomie 21 (...). Cette précipitation -s'explique en partie par le financement privé de cette recherche et l'impatience des investisseurs ", écrivent-ils.*

Pour Yves Ville, il faudra probablement encore cinq ans pour disposer de tests non invasifs suffisamment fiables pour les microdélétions. En attendant, il plaide pour ne pas enterrer trop vite les amniocentèses. " *L'étude que nous avons récemment publiée dans le JAMA montre que ces examens de référence ne sont pas associés à un risque accru de fausse couche. De plus, ils permettent des analyses par puces à ADN (ou CGH-Array) qui mettent en évidence 6 % d'anomalies de plus que le simple caryotype* ", insiste-t-il. A Necker, ces tests cytogénétiques par amniocentèse sont désormais proposés aux femmes en alternative aux examens d'ADN fœtal circulant.

Jean-Marc Costa, responsable du pôle génétique humaine du laboratoire Cerba, un des premiers laboratoires en France à avoir travaillé sur les analyses d'ADN fœtal sur sang maternel, est lui aussi réservé sur l'élargissement des indications, pour la recherche de microdélétions notamment. Après avoir mené plusieurs études cliniques de faisabilité, le laboratoire n'a pas cherché à proposer ces nouveaux tests sanguins, notamment dans l'attente des prochaines lois bioéthiques. " *Pour la trisomie 21, la preuve n'est plus à faire, mais plus on élargit les recherches sur le génome, plus on s'adresse à des anomalies rares, et faire la démonstration est de plus en plus difficile* ", résume M. Costa.

Pour ce biologiste, la voie d'avenir pourrait passer par l'analyse non plus de l'ADN fœtal, mais plutôt par celle des cellules fœtales circulant dans le sang maternel. " *L'ADN fœtal retrouvé dans la circulation maternelle provient en fait du placenta, d'où des discordances avec des faux négatifs et des faux positifs. Les cellules fœtales, et en particulier celles de la lignée rouge, les érythroblastes, proviennent, elles, du fœtus lui-même. Ces cellules sont difficiles à identifier, car peu nombreuses, mais de nombreux labo-ratoires dans le monde travaillent sur le sujet* ", affirme le biologiste de Cerba.

Le diagnostic prénatal non invasif sur ADN fœtal circulant va-t-il prendre de l'ampleur dans notre pays ? D'autres équipes que celle de l'Hôpital américain vont-elles proposer des tests élargis ? " *Ce qui est encadré très fortement en France, ce sont les laboratoires, mais si des prescripteurs envoient leurs examens dans d'autres pays, leurs données nous échappent* ", indique le professeur Philippe Jonveaux, de l'Agence de biomédecine, qui recueille les données d'activité nationales concernant les diagnostics prénataux. " *Sur l'extension et la performance des examens de l'ADN fœtal dans le sang maternel, c'est aux sociétés savantes de se prononcer* ", poursuit-il. Et d'insister : " *Ces approches doivent être validées par les autorités compétentes. Il serait un peu dommageable de faire des tests tout-venant qui induiraient une augmentation des examens invasifs.* " Une critique qui, en son temps, avait

justement été faite aux marqueurs sériques de la trisomie 21 et qu'on pensait résolue par les tests d'ADN fœtal. Paradoxe.

## " À la renaissance, bon ou mauvais sang "

**Biologiste de formation, historienne des sciences et féministe, Ilana Löwy est directrice de recherche émérite à l'Inserm. Elle a récemment publié deux ouvrages sur l'histoire du diagnostic prénatal : *Imperfect Pregnancies. A History of Birth -Defects and Prenatal Diagnosis* (Johns Hopkins University Press, 2017, non -traduit) et *Tangled Diagnoses. Prenatal Testing, Women and Risk* (University of Chicago Press, 2018, non traduit).**

*A quand remontent les débuts du diagnostic prénatal ?*

Les radiographies par rayons X ont été le premier examen permettant de visualiser le fœtus. Elles ont été pratiquées de la fin du XIXe siècle aux années 1950, jusqu'à ce que l'on découvre que c'était dangereux pour le futur bébé. Le but était surtout de vérifier le bassin de la femme, en prévision de l'accouchement, mais cette technique a pu mettre en évidence des hydrocéphalies (excès de liquide céphalorachidien), qui étaient une indication de césarienne ; des anencéphalies (absence d'encéphale) ou encore des malformations osseuses majeures.

La préoccupation à propos de l'enfant à naître est cependant bien plus ancienne, d'où le souhait, dès la Renaissance, de se marier dans une bonne famille. Chez les nobles, on regardait l'hérédité de titre, d'argent mais aussi de sang, en recherchant dans l'arbre généalogique l'existence d'enfants déficients ou avec une tare. Il y avait la notion de bon sang ou de mauvais sang. Ainsi, la syphilis du nouveau-né, perçue au XIXe siècle comme une maladie héréditaire, a été nommée " mauvais sang ". Cette notion de pedigree était une forme d'eugénisme avant l'heure. Par ailleurs, à la Renaissance, les autopsies étaient souvent réalisées par des sages-femmes chez des femmes mortes en couches, pour en déterminer la cause, une malformation de l'utérus soupçonnée d'être héréditaire par exemple.

*L'amniocentèse est aussi une pratique ancienne...*

Effectivement, les gynécologues ont commencé à ponctionner du liquide amniotique avec des seringues au début du XXe siècle, dans les cas d'hydramnios, un excès de liquide amniotique souvent associé au diabète. Puis

d'autres indications se sont développées. D'abord, au début des années 1950, pour détecter les incompatibilités rhésus, qui étaient alors l'une des causes les plus fréquentes de retard cognitif. La couleur jaune du liquide amniotique, mesurée au spectrophotomètre, était un indice d'hémolyse sévère chez le fœtus, induite par les anticorps maternels. Pour sauver le bébé, les médecins provoquaient alors l'accouchement, puis changeaient complètement son sang (exsanguinotransfusion) à la naissance. Cela a permis de beaucoup diminuer la mortalité et la morbidité des incompatibilités rhésus.

Toujours dans les années 1950, en s'appuyant sur la possibilité de colorer les chromosomes et sur les travaux du -Canadien Murray Barr, qui avait mis en évidence un marqueur dans le chromosome X – le corpuscule de Barr –, des groupes de recherche ont commencé à faire des diagnostics de sexe sur les cellules du liquide amniotique pour les maladies liées à l'X comme l'hémophilie. Au Danemark, où l'avortement " eugénique " est devenu légal en 1956, des femmes porteuses d'hémophilie ont ainsi pu choisir l'avortement, sachant qu'elles portaient un bébé mâle. Progressivement, les amniocentèses se sont faites sous contrôle échographique, diminuant le risque d'accident, et ont permis des diagnostics d'anomalies chromosomiques (dont la trisomie 21) et d'affections métaboliques héréditaires, comme le Tay-Sachs, des maladies lysosomales.

*Qu'en est-il des méthodes non-invasives comme l'échographie, les marqueurs sériques... ?*

Les échographies obstétricales ont été développées par un médecin de Glasgow, Ian Donald, et son équipe à partir des années 1950. Au départ, ces examens ne permettaient guère de voir que quelques pathologies (comme l'hydramnios, un début d'avortement spontané) et des grossesses gémellaires. Grâce à des innovations techniques, l'échographie est devenue plus performante, en particulier depuis les années 1970, et c'est désormais un examen qui permet de faire des diagnostics fins, même si sa fiabilité n'est pas totale.

Les marqueurs biochimiques sont arrivés aussi dans cette décennie 1970, à commencer par l'AFP, l'alphafœtoprotéine, dont un taux élevé fait craindre une anomalie de fermeture du tube neural. Elle a d'abord été mesurée dans le liquide amniotique, puis dans le sang. Les Anglais, confrontés à un nombre élevé de ces malformations, ont été parmi les premiers à doser l'alphafœtoprotéine chez les femmes enceintes.

Mais ce qui a surtout permis la mise en place de dispositifs de diagnostic prénatal, c'est la conjonction de ces techniques médicales et de la libéralisation de l'avortement. A partir des années 1970-1980, le diagnostic prénatal a pu

devenir routinier, d'abord pour les femmes à risques – surtout de maladies héréditaires et, pour les femmes de plus de 35 ans, de trisomie 21 – puis pour toutes les femmes enceintes.

**Propos recueillis par S. Cabu**

## Vers des tests préconceptionnels

**Sandrine Cabu**

*Identifier les porteurs sains de maladies génétiques et les couples à risque de les transmettre à leur descendance*

Le principe des dépistages préconceptionnels n'est pas nouveau, mais le sujet prend aujourd'hui une nouvelle dimension avec la possibilité de tester des centaines d'affections en même temps, pour un coût de quelques centaines d'euros, grâce au séquençage à haut débit. Sont concernées les maladies génétiques dites auto-somiques récessives (c'est-à-dire qui ne s'expriment que si les deux copies du gène sont mutées, le défaut génétique étant situé sur un chromosome non sexuel, ni X ni Y) et les maladies récessives liées à l'X.

Quand les deux futurs parents sont porteurs sains d'une mutation (hétérozygotes), ils ont un risque d'un sur quatre de donner naissance à un bébé malade. La probabilité est d'un sur deux d'avoir un enfant lui aussi porteur sain, et d'un sur quatre que celui-ci ne porte aucune des mutations parentales.

Mucoviscidose, drépanocytose, amyotrophie spinale... Plus de 1 300 maladies génétiques se transmettant sur le mode autosomique récessif sont recensées, de sévérité très variable. Globalement, un à deux couples sur cent est à risque d'avoir un enfant -atteint par une de ces pathologies. Ce risque augmente en cas de consanguinité et, pour certaines affections, le niveau de risque varie selon l'origine géographique.

En menant des politiques très déterminées de dépistage de la thalassémie ou de la drépanocytose dans les couples, à partir des années 1970-1980, des pays comme la Grèce, l'Italie, Chypre et Cuba ont diminué drastiquement le nombre de personnes atteintes de ces maladies génétiques de l'hémoglobine. En Israël, le ministère de la santé a, lui, établi une liste de pathologies pour lesquelles il recommande des tests génétiques dans la population, selon l'origine géographique. La maladie de Tay-Sachs, une neurodégénérescence très sévère, a ainsi quasiment disparu chez les juifs ashkénazes.



## *Des centaines de mutations*

Avec l'avènement de tests pouvant détecter des centaines de mutations à un coût abordable, la question se pose désormais d'un dépistage préconceptionnel élargi. Déjà développé dans des pays comme les Etats-Unis, il est pour l'instant interdit en France. Jusqu'ici, dans notre pays, seul un dépistage centré sur les individus et sur les maladies monogéniques est autorisé, pour les personnes jugées à risque.

Mais l'Hôpital américain de Paris, déjà en pointe dans le domaine du diagnostic prénatal, est dans les starting-blocks. Dans cet établissement, dont une partie de la patientèle est étrangère, il y a déjà une demande, assure le docteur Géraldine Viot, généticienne dans l'unité de diagnostic prénatal. Et pour cette spécialiste, elle est potentiellement justifiée. *" Parmi les 1 300 maladies autosomiques récessives, environ cent sont très sévères, s'associant à un déficit intellectuel et engagent le pronostic vital, précise-t-elle. Pour une femme de moins de 30 ans, le risque d'avoir un enfant atteint d'une de ces affections est supérieur à celui d'une trisomie. Est-ce légitime d'attendre d'avoir un premier cas dans une famille pour prévenir les risques ? "*

Pour se faire une idée de l'acceptabilité des tests préconceptionnels, l'équipe de l'unité de diagnostic prénatal de l'Hôpital américain, dirigée par le docteur François Jacquemard, a d'abord mené une enquête par questionnaire anonyme auprès de 350 personnes en salle d'attente. *" Parmi elles, 85 % s'y sont déclarées favorables pour elles-mêmes ; 10 % y ont vu une dérive eugéniste ; et seulement 3 %, soit 5 sur 350, ont jugé un tel dépistage inacceptable, souligne Géraldine Viot. Il s'agissait de cinq hommes, dont deux avaient déjà des enfants. Sur le plan religieux, quatre d'entre eux étaient non pratiquants. "*

Les généticiens peuvent être amenés à proposer des tests préconceptionnels permettant de repérer les hétérozygoties pour 600 maladies, dans des contextes particuliers de consanguinité ou d'antécédents génétiques familiaux chargés. En attendant la révision des lois de bioéthique, les familles souhaitant recourir à ce type de tests en l'absence d'antécédent particulier sont orientées vers les Etats-Unis, Israël ou l'Espagne. Aujourd'hui, une quinzaine de sociétés proposent ces tests de *" carrier screening "*, chacun avec sa propre liste de maladies, précise encore le docteur Viot. Quelles affections faut-il rechercher en priorité, doit-on se limiter aux variants les plus fréquents ou traquer toutes les mutations, devrait-on inclure les susceptibilités à des cancers familiaux, est-il plus pertinent de tester les deux membres du couple en même temps ou successivement... ? Beaucoup de questions font encore débat parmi les spécialistes.

Dans son avis 129 concernant les lois bioéthiques, rendu public mardi 25 septembre, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) souhaite que " *le diagnostic génétique préconceptionnel puisse être proposé à toutes les personnes en âge de procréer qui le souhaitent après une consultation spécialisée (...). Acte médical de prévention, il serait pris en charge par l'Assurance-maladie* ".

## Les parts d'ombre du génome humain

**Marie-Laure Théodule**

Le dévoilement du génome humain est un chemin pavé de surprises. Un immense pas a été franchi en 1943 quand l'Américain Oswald Avery a découvert que le support biologique de notre hérédité était l'ADN. En 1953, James Watson, Francis Crick et la trop souvent oubliée -Rosalind Franklin révèlent sa structure – deux brins enroulés en une double hélice – qui lui permet d'être dédoublé, copié et transmis lors de la division cellulaire.

Reste à lire cet ADN pour y trouver les -gènes supports de notre hérédité. Il est constitué d'une succession de molécules, les nucléotides (ou bases), elles-mêmes composées d'une partie fixe (un phosphate et un sucre) et d'une partie variable, une base azotée. Il en existe quatre notées A, C, G et T, qui s'assemblent deux par deux (A-T ou G-C) sur le double brin.

Décoder un gène revient à déterminer un enchaînement particulier de ces bases, une séquence capable d'être copiée en une molécule, l'ARN messager, afin de produire une protéine. Pour cela, il a fallu séquencer le génome. Comme le génome humain comprend 3,2 milliards de paires de base – dont 2,9 milliards sont lisibles – le travail s'annonçait titanesque. Il ira finalement assez vite. En 2003, 99 % du génome -humain est séquencé. Surprise, il ne comporte qu'environ 20 000 gènes (le chiffre exact varie encore selon les auteurs) au lieu des 100 000 attendus, ce qui représente (seulement) 2 % de notre ADN.

Le reste ne serait-il que de l'ADN inutile, souvent qualifié de " poubelle " ? Ou bien les clés de notre complexité se trouveraient-elles dans la partie non codante ? En 2012, le programme de recherche international Encode penche en faveur de la seconde hypothèse. Il annonce que 80 % du génome humain est doté d'une fonction biochimique. " *En fait, 50 % du génome -humain est constitué de séquences amorphes répétitives, de pseudogènes inactifs, de transposons, qui a priori ne sont pas fonctionnels. Encode n'a donc étudié que*

80 % de l'autre partie, donc c'est 40 % du génome humain qui aurait des fonctions actives ", précise Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine. Reste à savoir lesquelles.

#### Séquences régulatrices

D'une part, à côté des gènes qui codent les protéines, des gènes régulateurs traduits en ARN non codant contrôlent l'expression des gènes. Il y en a pratiquement autant que des gènes codants : 1700 micro-ARN, 8000 mini et 12000 grands. " Mais l'utilité de ces ARN synthétisés fait encore débat. Il faut prouver qu'ils ont tous un rôle, ce qui n'est pas encore fait ", souligne le biologiste et historien Michel Morange. Une équipe américaine vient de décrire dans *Nature Genetics* un algorithme permettant de mieux appréhender les fonctions des grands ARN non codants.

D'autre part, des parties de l'ADN non transcrites en ARN semblent aussi utiles. Ces séquences régulatrices souvent très courtes, 10 à 20 nucléotides, peuvent - amplifier ("*enhancer* ") ou inhiber ("*silencer* ") la transcription d'un gène tout en étant assez éloignées de lui. " Nous avons montré qu'une anomalie congénitale, une fente dans le palais, était liée à l'anomalie d'un *enhancer* très éloigné du gène -concerné, relate Stanislas Lyonnet. Souvent, pour trouver ces séquences, on regarde si elles existent chez d'autres espèces possédant la même caractéristique, donc si elles ont été conservées au cours de l'évolution. " Très nombreux, les *enhancers* formeraient près de 13 % du génome humain.

Enfin, une nouvelle piste – l'approche -topologique par régions du génome – est explorée, car, au-delà des séquences, l'organisation tridimensionnelle de l'ADN jouerait aussi un rôle dans la régulation. Bref, quand notre génome aura révélé toutes ses fonctions régulatrices, il nous -livrera peut-être enfin la clé de notre complexité. Sans compter qu'un dixième de nos 21 000 gènes sont vraiment étudiés, la plupart des travaux se concentrant sur les mêmes 2 000 gènes, comme le dénonce une étude récente dans *PLOS Biology*.