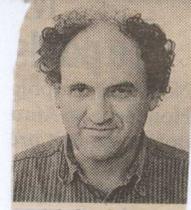


1

# La biologie n'a plus besoin d'une théorie de notaire

PIERRE SONIGO ET JEAN-JACQUES KUPIEC



**Comment peut-on être biologistes, spécialistes de génétique des virus pour Pierre Sonigo et de l'embryon pour Jean-Jacques Kupiec, et proclamer que la génétique se trompe, que les gènes tels qu'elle les conçoit n'existent pas?**

**Pierre Sonigo.** D'abord parce que nos observations de plus en plus détaillées de la machinerie moléculaire du vivant contredisent cette théorie. J'ai commencé ma vie de chercheur en participant au séquençage du virus du sida, en 1984, à l'Institut Pasteur. Son génome était censé receler tous ses secrets, peu nombreux puisqu'il ne fabrique qu'une douzaine de protéines. Une armée de biologistes l'a étudié sous toutes les coutures depuis plus de quinze ans. Et, pourtant, nous n'y avons pas trouvé l'explication fondamentale de la maladie.

**Jean-Jacques Kupiec.** La théorie de la génétique nous dit que le génome contient le plan de construction d'un organisme, avec des instructions ordonnant aux cellules de se spécialiser et de s'organiser au bénéfice d'un grand tout, l'individu. D'innombrables expériences ont été menées pour étudier comment ces fameux ordres étaient transmis aux cellules par des signaux particuliers. Le résultat est désespérant: on a bien isolé des molécules échangées par les cellules, mais elles n'ont pas les propriétés prédites par la théorie. En parallèle, les généticiens ont déployé d'énormes moyens pour décrypter les génomes complets de plusieurs êtres, dont celui de l'homme, et je vois de plus en plus mal comment l'ADN pourrait contenir ce fameux plan.

**Les succès pratiques de la biologie reposeraient donc sur une idée fautive?**

**P.S.** Malgré les aménagements ultérieurs, on n'a pas touché au noyau dur de la génétique de Gregor Mendel, celle que l'on apprend au lycée. On suppose que les pe-

n'est qu'une approximation, valide dans de rares situations dites monogéniques, où l'on peut faire une corrélation à 100%, ou presque, entre un fragment d'ADN et un caractère. C'est le péché originel de la génétique, fondée sur l'exception et non sur le cas général.

**J.-J.K.** Les progrès technologiques ne prouvent pas la maturité théorique de la biologie: les Romains construisaient des catapultes sans rien connaître à la balistique... Aujourd'hui, une grande confusion règne dans l'utilisation des concepts; plus personne ne sait exactement ce qu'est un gène. On garde à l'esprit une définition empirique: le gène serait un fragment d'ADN qui permet la fabrication d'une protéine, elle-même impliquée dans la construction de l'organisme par un mécanisme qui reste à expliquer. Là-dessus, tout le monde est d'accord. Sauf qu'une telle définition vide la génétique de son contenu explicatif et la réduit à n'être qu'une simple description de la synthèse des protéines.

**Mais ne s'agit-il pas plutôt d'un défaut de connaissances?**

**P.S.** Les données accumulées par la biologie moderne sont nombreuses et solides. La génétique permet de faire des prédictions, ce qui est très utile pour le diagnostic, mais une association statistique n'est pas une relation de cause à effet. Bien souvent, les études mettent la génétique en défaut: avec les mêmes gènes on peut observer des résultats différents, ou le même résultat avec des gènes différents. Alors, pour sauver la vieille théorie, on invoque une modulation par d'autres gènes encore inconnus ou par l'environnement. Cette conception est irréfutable au sens de Popper (1). Quand les phénomènes sont totalement reproductibles, on dit: voilà, c'est le gène; quand il y a des variations, on dit: voilà, c'est l'environnement...

**La génétique serait dans la même situation que l'astronomie précopernicienne: une masse énorme de données mais un cadre conceptuel interdisant de les interpréter correctement?**

**J.-J.K.** L'astronomie précopernicienne fonctionnait... dans certaines limites de précision. Seulement, pour la faire coller à

**«On ne remplace pas la génétique, on en sort, on dénie au gène son rôle central (...). Il faut introduire le hasard dans le déclenchement des gènes.»**

tits pois se «refilent», génération après génération, le gène du pois ridé ou celui du pois lisse. Pour chaque ressemblance à expliquer entre les parents et les enfants, il y aurait un ou plusieurs gènes responsables; les gènes deviennent les architectes du vivant. C'est beau et fort parce que c'est simple. Mais cette théorie de la génétique

des observations de plus en plus précises, on modifiait le modèle pour sauver Ptolémée, la Terre comme centre de l'Univers. En génétique, c'est pareil. Pour sauver le noyau dur de la théorie – le génome – contient un programme instructif auquel obéissent les cellules, et le gène détermine le caractère –, on rajoute des instances de détermination comme un réseau de gènes hiérarchisé ou l'environnement. C'est du rafistolage. La génétique moléculaire semble être à la pointe de la modernité, alors qu'elle reproduit une métaphysique ancienne selon laquelle tout provient d'une forme préexistante. Comme dans la théorie de Platon, les êtres ne sont pas déterminés par leur existence réelle mais par une forme – l'Idée pour le philosophe athénien, le gène pour la génétique – qui les contrôle à distance. La structure des théories est identique, même si la génétique semble matérialiste parce qu'elle s'appuie sur la molécule d'ADN.

**P.S.** Si nous la rejetons aussi radicalement, ce n'est pas par esprit de provocation, mais pour mettre les choses à plat et construire un système théorique alternatif qui s'accorde mieux avec les observations expérimentales.

**Quelle alternative? Dans Ni Dieu ni gène, vous faites appel à Darwin...**

**P.S.** La théorie génétique n'est pas compatible avec Darwin. La vision d'un programme qui prévoit tout à l'avance et possède le pouvoir de création et d'explication – vous êtes un chat parce que vous portez les gènes du chat – est prédarwinienne, finaliste, je dirais même «religieuse» dans sa structure intellectuelle. On réitère à l'intérieur de l'organisme l'erreur que les prédarwinien-

taient à l'échelle de l'écosystème. Un écosystème peut se révéler très compliqué et subtil. Et pourtant, il n'est composé que d'éléments autonomes agissant chacun pour sa survie propre. De leurs interactions émerge l'écosystème «forêt» ou «prairie» sans qu'il soit nécessaire d'invoquer un «programme», comme naguère on faisait appel au plan de Dieu pour dire combien il fallait de renards et de lapins dans la forêt. Si l'organisme est une forêt, l'hypothèse du programme génétique est tout simplement inutile.

**J.-J.K.** Darwin a cassé le modèle fixiste, remplacé par la sélection naturelle. J'ai proposé, dès 1981, avec un modèle darwinien du développement de l'embryon, d'étendre la sélection naturelle à l'intérieur de l'organisme aux populations de cellules. L'idée centrale est que les cellules se développent pour elles-mêmes. De leurs interactions émerge un ordre, l'individu, mais ce résultat n'est pas leur but. La génétique place le niveau explicatif fondamental chez les gènes, nous proposons de le placer plus haut dans la hiérarchie des structures, celui de la cellule, l'unité de base du vivant. La cellule est soumise, dans son milieu – un écosystème ou un organisme –, à un mélange darwinien de hasard moléculaire et de sélection naturelle. Elle cherche d'abord à survivre. En fait, on ne remplace pas la génétique; on en sort, on dénie au gène un rôle central. Dans ce cadre, la biologie n'a plus besoin d'une théorie de notaire qui gère des patrimoines...

**Quel rôle reste-t-il au gène?**  
**J.-J.K.** Pour le comprendre, il faut d'abord le minimiser. Introduire le hasard dans le déclenchement des gènes. Ce hasard est lié à la mécanique physico-

**Un pavé dans la génétique**

Jean-Jacques Kupiec, 49 ans, et Pierre Sonigo, 42 ans, forment un couple improbable. Le premier, après être allé voir la «vraie vie» chez Roussel-Uclaf, est revenu au labo pour y démolir la théorie génétique en vigueur. Le second, brillant normalien, a débuté avec le séquençage du virus du sida. Ils ont écrit *Ni Dieu ni gène* (1), qui provoque un débat débordant le cercle des spécialistes. Tous deux travaillent au laboratoire de génétique des virus de l'institut Cochin de génétique moléculaire (Inserm, CNRS, Paris-V) que dirige Pierre Sonigo.

(1) Seuil, coll. Science ouverte, 216pp., 130F.

chimique de l'ADN, et la part non codante – cet ADN pouvelle qui en constitue près de 90% – influe sur les probabilités de mise en action des gènes. Ensuite, l'ADN permet la fabrication de protéines qui sont des constituants importants des cellules et participent aux mécanismes biochimiques, son séquençage est donc une information précieuse. Mais c'est comme pour une voiture: la liste des pièces détachées ne permet pas de comprendre son fonctionnement. Il faut se pencher sur les règles d'interaction entre les pièces et disposer des lois de la physique à l'œuvre dans le moteur.

**Ce hasard peut-il expliquer les ressemblances héréditaires?**

**J.-J.K.** Un phénomène fondé sur le hasard peut être reproductible selon les lois de la statistique. La physique en offre de nombreux exemples. Et parfois la variabilité est si petite que le résultat peut sembler déterministe. D'autre part, les phénomènes cycliques sont tout à fait reproductibles. Les conditions nécessaires au développement embryonnaire reviennent de manière cy-

clique: les mêmes causes peuvent produire les mêmes effets, voilà tout.

**P.S.** Pour obtenir un être humain à partir d'un œuf humain, l'ADN est loin de suffire. Il faut aussi tous les autres composants de l'œuf et de son environnement: un utérus de femme dans un corps de femme. Un œuf de souris ne poussera pas dans un utérus de chatte. Et l'utérus de chatte sera

**donc pas là pour me permettre de vivre?**

**J.-J.K.** Le poumon n'existe pas pour faire respirer l'homme, mais parce que les cellules qui le constituent n'ont rien d'autre à faire pour vivre, obtenir de la nourriture et de l'énergie, à l'endroit où elles sont, que de se spécialiser en poumon.

**P.S.** Un globule blanc qui avale un microbe semble obéir à un merveilleux programme mis en place pour nous protéger des infections; comme un petit soldat obéissant à un supérieur lui indiquant ce qu'il doit attaquer et ce qu'il doit épargner... En fait, il n'y a pas besoin de programme: le globule blanc mange le microbe parce qu'il constitue une ressource excédentaire et disponible. Cette approche nous semble plus efficace pour

**«Etudier le virus du sida non plus comme une machine avec un programme mais comme un petit animal se débrouillant pour survivre.»**

difficilement greffé à une lapine... A partir de l'œuf humain placé dans un utérus humain, on obtient des résultats assez semblables: des bébés humains! Dans ces conditions très précises, c'est l'optimisation de la croissance par la sélection naturelle qui organise la société cellulaire.

**Mes cellules de poumon ne sont**

comprendre l'immunité. Etudier le virus du sida non plus comme une machine mettant en œuvre un programme mais comme un petit animal se débrouillant pour survivre dans un écosystème, notre corps, cela permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et de la combattre.

**Que devient le cancer dans votre théorie?**

**P.S.** Pour la génétique, les cellules ont un programme qui les contraint à se soumettre à l'intérêt de l'organisme. Donc, si elles prolifèrent en cancer – d'un point de vue darwinien, pour elles, c'est plutôt un succès! –, il faut comprendre comment elles ont pu échapper au programme génétique pour reprendre leur liberté. Alors, c'est logique, on se focalise sur les gènes pour y chercher la clef du cancer. Dans notre conception, c'est un problème d'équilibre général, de nature écologique. C'est le partage de ressources métaboliques entre cellules qui les empêche de proliférer. La rupture de cet équilibre leur permet au contraire de le faire. Soigner le cancer, c'est comprendre la rupture de l'équilibre et le rétablir.

**Adieu les thérapies géniques, alors?**

**P.S.** Pas totalement, il existe des cas, rares, où modifier un gène suffit: telle la seule thérapie génique connue, qui a permis de soigner des «bébés-bulles» dépourvus de système immunitaire. En réalité, le gène transféré a donné un avantage considérable aux cellules traitées, elles ont proliféré et donc rétabli le système immunitaire des enfants. Mais cette guérison n'est qu'un effet secondaire de leur appétit pour les microbes menaçants et de leur capacité retrouvée à les dévorer. Il ne suffit pas de reprogrammer l'organisme pour le rééquilibrer.

**Comment vos collègues prennent-ils vos idées?**

**J.-J.K.** Certains les accueillent avec enthousiasme. Ils partagent le sentiment d'une dérive focalisant trop l'effort de recherche sur les gènes. Notre idée implique qu'il faut rediriger les forces de la biologie vers les cellules, les interactions entre les tissus, l'organisme, ce qui correspond d'ailleurs à une volonté très générale. A l'inverse, elles suscitent aussi des réticences, voire des réactions épidermiques. Il n'est pas confortable de bousculer le cadre conceptuel avec lequel on travaille depuis des années. Ou de se rendre compte que la génétique a répété des schémas très anciens, hérités de Platon et d'Aristote, de manière largement inconsciente, alors qu'elle prétendait faire de la science pure.

**P.S.** En outre, notre théorie détrône l'individu – donc l'homme – de sa place centrale dans la biologie. Nous n'existons plus en tant qu'individu conçu comme un tout finalisé pour devenir un ensemble flou de cellules régi par le hasard, la sélection darwinienne. Nous ne sommes plus le résultat d'un plan – hier divin, aujourd'hui, génétique – mais d'une conjonction d'intérêts des milliards de cellules qui nous constituent. Ce renversement heurte le sentiment d'individualité que nous ressentons à chaque instant. C'est terrible pour l'ego: l'homme n'est même plus au centre de son propre univers intérieur ●

Recueilli par SYLVESTRE HUET

(1) Pour l'épistémologue Karl Popper, toute théorie doit en principe être réfutable par une expérience.