

## Candide et le génome, ou l'inquiétude émerveillée du citoyen

Pierre Potier

*Membre de l'Académie des sciences, directeur émérite de l'institut de chimie des substances naturelles du CNRS*

Il faut préciser le thème de *Candide ou l'opinion du citoyen* en ajoutant plutôt du *chercheur citoyen*. Candide signifie blanc ; entre candeur et naïveté, le chemin est court ; il faut donc se méfier. Mon premier contact avec la génétique remonte à l'époque de mes études, il y a déjà quelques années ; il s'agissait alors des petits pois de Mendel, des souris noires et des souris blanches, des notions de dominance et de récessivité, etc. Nous ne pouvions guère aller plus loin, puisque nous n'avions pas encore découvert avec certitude que le matériau qui permettait de transmettre les caractères d'un individu à ses descendants était l'acide désoxyribonucléique.

Il me semble très important, en dehors de ces aspects discutés précédemment, de réserver une place à l'interaction entre la chimie et la biologie, entre les chimistes et les biologistes, et si possible des chimistes ouverts aux problèmes biologiques, qui y comprennent quelque chose.

J'ai l'habitude de dire que la chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique ; si quelqu'un connaissait une exception à cette règle, je lui serais très reconnaissant de me la signaler, car il s'agit d'une règle absolue. Je ne dis pas cela parce que je suis chimiste ; je m'intéresse également à des problèmes biologiques. Ma réflexion de citoyen et de chercheur chimiste remonte à l'époque de la découverte de l'acide désoxyribonucléique comme support de l'hérédité. Et ce pour une raison chimique simple, qui donne également la réponse à une autre grande question, dont personne ne se préoccupait : qu'y a-t-il eu d'abord sur terre ? C'est d'abord l'ARN et ensuite l'ADN.

Il y a 30 ans, il y avait encore un débat entre les tenants des deux hypothèses, alors qu'il n'aurait jamais dû y en avoir ! Comme vous le savez, le passage de l'acide ribonucléique à l'acide désoxyribonucléique ne se fait pas par réduction de l'hydroxyle du ribose en position 2 ; ce sont les ribonucléotides eux-mêmes qui sont réduits par un système enzymatique, la ribonucléotide réductase. Cette enzyme est la plus répandue au monde par sa masse, et l'on comprend pourquoi ! C'est un exemple extraordinaire qui montre qu'en réfléchissant tout simplement un peu, on

découvre la succession de ce qui s'est produit sur cette terre. Cette découverte explique également autre chose : dans tous les processus qui mettent en branle l'ADN pour synthétiser les protéines, etc., il faut toujours repasser par l'ARN ; c'est une rétrospective de l'évolution.

Il est extrêmement important de favoriser les contacts entre les chimistes et les biologistes. Je pense qu'il s'agit là du fond du problème, y compris pour la découverte de nouveaux médicaments. C'est la première réaction du citoyen chercheur.

Je vais citer une toute petite molécule, l'oxyde d'azote, NO. Il n'y a pas plus simple. Le père bon Dieu a commencé petit, avec ce qu'il avait : l'azote et l'oxygène. Avec ces deux éléments il a fait, entre autres, NO ; il a également fait N<sub>2</sub>O, le protoxyde d'azote : c'est Davy qui l'a préparé, les médecins, en particulier les anesthésistes, le connaissent bien : c'est le gaz hilarant. Point n'est besoin d'être très gros pour faire quelque chose d'utile.

En ce qui concerne l'oxyde d'azote, qui est une découverte (pas une invention !) extraordinaire, il a fallu attendre il y a 10 ou 15 ans pour que l'on s'aperçoive qu'il s'agissait d'un médiateur extraordinaire : c'est le système le plus simple que la nature ait découvert (ou plutôt créé, car la nature crée et nous, nous découvrons) pour transporter un électron. C'est la meilleure définition que l'on puisse trouver. Les gens disent qu'il s'agit d'un gaz : bien sûr, mais dans les organismes, il ne se présente pas sous forme gazeuse, d'ailleurs l'oxygène non plus ; il faut qu'il se fixe sur quelque chose, sinon il n'existe pas ou bien des bulles apparaissent et, hormis pour le Pape, les bulles ne constituent pas un système très viable pour les organismes !

Ainsi, si vous traitez par exemple des souris atteintes de la myopathie de Duchenne par des donneurs de NO tels que la molsidomine, alias Corvasal<sup>®</sup>, vous faites reprendre la fabrication de la protéine fœtale manquante, dont la déficience est à la base de cette terrible maladie, simplement avec l'oxyde d'azote sous forme de molsidomine, c'est-à-dire sous forme métabolisée. Je souhaitais vous dire cela au titre des réflexions du citoyen chercheur, qui me paraissent importantes.

En 1968 (j'avais 34 ans et il régnait quelque agitation en France), à l'université de Jussieu, des nervis circulaient dans la faculté, violents ; l'un d'eux vit soudain inscrit sur une porte des laboratoires : *Laboratoire de résonance magnétique nucléaire*. Lorsqu'il lut le terme de nucléaire, son sang ne fit qu'un tour et il lança un cocktail Molotov (l'anecdote est authentique !) dans le laboratoire de mon camarade et collègue Basselier, ce qui détruisit tout, bien entendu.

Cela est évidemment tout à fait navrant et relève d'un problème d'éducation. D'ailleurs, lorsque l'on voit d'autres nervis aller s'attaquer aux cultures expérimentales de l'Inra ou du Cirad, en coupant les maïs, certains savent pourquoi ils font cela, mais ils entraînent les autres, de pauvres hères à qui l'on devrait prendre le temps d'expliquer ce qui se passe. D'ailleurs, plutôt que de les condamner à de la

prison, avec ou sans sursis, je trouve que l'on devrait procéder comme pour les accidents d'automobiles : lorsque quelqu'un est impliqué plusieurs fois de suite dans un accident, on l'oblige à suivre des cours de code de la route et de conduite puis à repasser son permis. C'est un service que nous devrions rendre.

S'en prendre aux cultures expérimentales est complètement fou ; les chercheurs font justement cela pour voir s'il faut prendre des précautions en manipulant les gènes. Au Mexique, terre d'origine du maïs, la preuve semble avoir été apportée par des généticiens américains d'un transfert de gènes, probablement par le pollen, à partir des maïs transgéniques, plantés alentour, vers la plante sauvage mexicaine à l'origine du maïs.

Il s'agit donc d'un problème d'éducation, avant d'être un problème de législation. Il faut enseigner aux gens ce que l'on sait, le dire véritablement et non pas leur mentir. C'est à nous de nous occuper de cela.

Après le maïs, je voudrais dire un mot des cellules souches pluripotentes, dont il a déjà été question. Lorsque j'étais étudiant, il y a 50 ans, on parlait déjà, dans le domaine végétal, de cellules totipotentes : ce sont des cellules du méristème apical des plantes qui peuvent régénérer une plante complète, un arbre, par culture de tissus. Nous ne disposons pas assez de recherches en commun, ou en tout cas en parallèle, avec des possibilités de nous rencontrer entre chercheurs, entre le monde végétal et le monde animal. Le père bon Dieu les a créés tous les deux ; bien sûr, il y a des différences, mais aussi beaucoup d'analogies. Or les cellules totipotentes étaient connues depuis belle lurette dans le monde végétal ; actuellement, dans le monde animal, je ne dis pas qu'on les découvre, mais presque, avec évidemment des conséquences considérables. Quelle est leur nature ? S'agit-il de cellules qui viennent de la multiplication des blastomères ou, du moins, de la duplication des cellules ? C'est là l'objet d'un autre débat. Comment cela se transmet-il aux différents tissus, etc. Telle est donc la réflexion du citoyen.

J'ai entendu de nombreuses interventions, notamment dans la dernière session, concernant les problèmes de la brevetabilité. Or c'est un problème qui a déjà été réglé ! Si vous considérez que le génome est un produit naturel, au même titre que la quinine ou la morphine (qui sont certes des métabolites secondaires), il ne peut en aucun cas être breveté – sauf en ce qui concerne son application –, parce qu'il s'agit d'une découverte : on a découvert ce qui existait déjà. Bien entendu, cela exclut les applications, y compris la chimie combinatoire qu'effectue le père bon Dieu depuis le début : il a commencé tout petit, avec l'oxyde d'azote, puis avec l'ammoniac ; avec tout cela, il a créé les toutes petites molécules, puis les bases puriques, les bases pyrimidiques, les sucres, et a agencé l'ensemble ; c'est de la chimie combinatoire, il fait cela tous les jours.