

Le siècle de la génétique : des lois de Mendel au décryptage du génome

Axel Kahn

Directeur de l'institut Cochin de génétique moléculaire, membre du Comité consultatif national d'éthique

La génétique véhicule non seulement des espoirs scientifiques mais également des intérêts médicaux et financiers. En fait, la difficulté et la spécificité du champ scientifique sont liées à ce que, derrière la génétique, on trouve en effet une science en plein bouleversement, un secteur économique mais également, depuis l'origine – en tout cas depuis le début du XX^e siècle –, des considérations idéologiques tout à fait importantes. C'est la raison pour laquelle il est parfois difficile, derrière une information génétique, de séparer ce qui constitue réellement de l'information sur un fait objectif relevant du domaine des sciences, de ce qui relève d'une idéologie scientifique au sens où Georges Canguilhem envisageait l'idéologie, c'est-à-dire un préjugé qui se sert du prestige d'une science établie pour renforcer sa force de conviction, voire pour faire passer un message promotionnel.

On l'a très bien vu lors de l'annonce tonitruante de la société ACT sur le clonage thérapeutique : il ne s'agissait pas vraiment de génétique, mais souvent, le grand public l'y associe. La réalité de cette expérience était un échec retentissant puisque, malgré de nombreuses tentatives et après 5 ans d'efforts – comme on pouvait s'y attendre compte tenu de ce que l'on sait de la difficulté à obtenir des embryons de primates –, ils n'étaient parvenus à stimuler un développement embryonnaire humain par transfert nucléaire que jusqu'au stade de six cellules, bien insuffisant pour entreprendre quoi que ce soit. Mais comme la société ACT voulait ménager son introduction en bourse, prévue dans la même semaine, elle a annoncé que ses vaches clonées étaient dans une forme éblouissante et que les embryons clonés ne se portaient pas mal... Bien évidemment, pour le journaliste, il est bien difficile de savoir où est le message promotionnel, où est l'information scientifique et où est l'idéologie qui se cachent derrière cela. C'est un très bon exemple.

La génétique est probablement une science paradigmatique du XX^e siècle et il y a fort à parier qu'elle le sera également au XXI^e. Il est remarquable d'observer que le XX^e siècle est immédiatement précédé et suivi de grandes révolutions dans le domaine de la génétique. Bien des années après la découverte par Gregor Mendel,

en 1865, des lois de cette science de la transmission des caractères héréditaires qu'est la génétique, c'est seulement dans les tout derniers mois du XX^e siècle, en 1900, que trois équipes européennes redécouvrent indépendamment les lois de la génétique. Quelque cent ans plus tard – officiellement le 15 février 2001, alors que le XX^e siècle vient de se terminer –, on annonce le séquençage du génome humain, dont deux versions sont offertes dans les deux plus grandes revues scientifiques du monde : *Science* et *Nature*.

Entre ces deux dates, le XX^e siècle est plein de la génétique, pour le meilleur comme pour le pire.

Le meilleur, la partie glorieuse, c'est la science qui est stimulée par la connaissance de la transmission des caractères héréditaires ; c'est la complétion de la théorie de l'évolution pour aboutir à sa version synthétique, enrichissement du darwinisme par la génétique ; c'est naturellement la brillante explosion de la biologie moléculaire du gène :

– en 1944, Oswald Evry découvre que l'ADN constitue le support moléculaire de la transmission des caractères héréditaires,

– en 1953, la structure en double hélice est découverte par Watson, Crick et Wilkins, sans omettre le rôle considérable et trop souvent négligé joué par Rosalyn Franklin dans cette découverte,

– entre 1960 et 1968, on trouve – comme la théorie de l'évolution pouvait d'ailleurs permettre de le prévoir – que le code génétique est universel et on commence à en déchiffrer les différents codons,

– les années 1970 marquent le début du génie génétique qui n'est, à tout prendre, qu'une application de la théorie de l'évolution : si tous les êtres dérivent les uns des autres, il faut bien que les mécanismes – notamment génétiques – soient également de même nature et, sous réserve de disposer des outils pour le faire, il doit être possible d'asservir n'importe quel organisme à l'expression du patrimoine génétique d'un autre organisme,

– à partir de 1972–1973, ces outils deviennent disponibles et c'est alors que nous entrons dans les temps modernes.

Vous connaissez la partie moins glorieuse. Elle se développe lorsque les scientifiques – qui ont leur part de responsabilité importante –, la société, les hommes politiques croient que la science leur donne les moyens non pas simplement de déterminer ce qui est vrai, mais également ce qui est bien, ce qu'il convient de faire :

– ce qu'il convient de faire pour bien naître : on appelle cela l'eugénisme,

– ce qu'il convient de faire pour bien mourir : on appelle cela de l'euthanasie, au sens étymologique du terme.

Entre 1907 et la première guerre mondiale, avant même que l'Allemagne nazie n'édicte en 1933 sa loi d'eugénisme, avant même qu'elle n'applique un programme d'euthanasie tuant la moitié des malades hospitalisés dans les hôpitaux psychiatriques,

plus de 30 pays du monde (y compris les deux tiers des États américains) ont appliqué des lois eugéniques aboutissant à la stérilisation de centaines de milliers de personnes.

Il y a fort à parier que l'on retrouvera au XXI^e siècle ces deux aspects de la génétique du XX^e siècle. En effet, tout reste vrai. J'entends par là :

- les progrès considérables (le programme de recherche sur le génome),
- la signification biologique et scientifique de ces progrès,
- mais également la résonance naturelle entre ces progrès scientifiques et des préjugés récurrents vieux comme le monde – le monde humain, en tout cas –, qui fondent l'accrétion d'une science à un préjugé que l'on appelle l'idéologie.

Qu'a indiqué ce programme de génome humain ?

Il a commencé à établir un dictionnaire, une suite de mots, en l'occurrence les gènes, chacun de ces mots–gènes étant affecté d'un début de définition. En effet, la métaphore du langage convient bien pour indiquer ce qu'est le génome et ce qu'il n'est pas : de la même manière que le plus petit enchaînement des lettres de l'alphabet classique ayant un sens individuel, dont on peut trouver la signification dans le dictionnaire, est un mot, le plus petit enchaînement de l'une des quatre lettres de l'alphabet génétique qui ait un sens individuel, qui se trouve dans le dictionnaire que l'on est en train d'écrire grâce au séquençage du génome humain, est un gène.

Mais pas plus qu'un mot ne dit le sens de la phrase et encore moins de l'ouvrage intégrant la phrase utilisant ce mot, pas plus un gène ne dit ce que sont les propriétés biologiques d'une cellule vivante. Le sens d'un gène est profondément contextuel ; il est combinatoire et contextuel. Avoir un bon dictionnaire sert certainement à étudier la littérature, à comprendre la richesse de Proust, celle de René Char, ainsi que d'autres encore, tel que Shakespeare, pour ne pas se cantonner à la littérature française ; mais bien évidemment, il ne remplace ni Shakespeare, ni René Char ni Proust. Il reste donc, munis de ce dictionnaire qui nous permet de la pratiquer plus facilement, à faire de la biologie et de la médecine.

Où vont nous mener cette biologie et cette médecine ?

Pour les uns, nous avons la quasi-certitude de connaître demain, grâce au programme génome, un monde sans maladies, car on saura soit les prévoir, les prévenir, soit les soigner ; pour les autres, tout cela n'est que promotion à visée mercantile, la génétique ne nous apporte rien de nouveau, il n'y a là que propagande et idéologie.

En réalité, comme très souvent – pas toujours –, la vérité se situe dans l'entre-d'eux : le programme génome permettra de réaliser de considérables progrès en médecine ; malgré cela, dans deux siècles, il y aura encore des maladies.

En quoi le programme génome permettra-t-il de réaliser des progrès considérables en médecine, et ceci très aisément ? La médecine est la compréhension de la biologie et de ses perturbations pathologiques ; or le dictionnaire des gènes codant les

protéines, ces molécules effectrices des propriétés des cellules, aide bien évidemment à comprendre les propriétés normales et pathologiques des cellules en général. Il n'est pas déraisonnable de penser que la compréhension des propriétés d'une cellule soit de nature à faciliter une recherche thérapeutique.

Quand on parle des conséquences médicales de ce programme génome aux personnes peu informées de toutes ces questions, celles-ci pensent aux maladies génétiques et parfois à la thérapie génique. En réalité, les conséquences médicales de l'avancée dans la connaissance du programme génome touchent la totalité de la médecine et la totalité de la thérapeutique, la thérapie génique ne représentant qu'un tout petit domaine qui, en effet, devrait pouvoir bénéficier, lui aussi, de ce secteur. Toutes les affections peuvent être rangées, de manière quelque peu réductionniste, sur un axe comportant :

- sur sa partie gauche, les maladies monogéniques d'origine complètement génétique, telles que : l'hémophilie, la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne,
- sur sa partie droite, des événements n'ayant vraiment aucune origine génétique : par exemple, en sortant de cette pièce, je peux très bien glisser, tomber et me casser le col du fémur ; cette fracture est à première vue assez peu génétique, encore que ma susceptibilité à la fracture puisse relever d'éléments génétiques.

La génétique et le programme génome vont permettre probablement d'améliorer la prise en charge thérapeutique de ces deux types de maladies et également des maladies « du milieu », celles qui mettent en cause une prédisposition génétique qui rencontre un terrain : ce sont les maladies les plus fréquentes telles que l'hypertension artérielle, les maladies psychiatriques, la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, etc.

Examinons quelques exemples.

Commençons par les conditions améliorées dans lesquelles je pourrais espérer voir mon fémur se consolider. Pour qu'il se consolide, il faut que les deux extrémités osseuses développent une sorte de « colle » biologique qui, secondairement, se calcifie. Cela se fait sous le contrôle de multiples hormones, que nous commençons à connaître, notamment les familles des BMP (*bone morphogenic factors*), les facteurs morphogéniques des os. On peut dès lors envisager d'augmenter la vitesse et la qualité de la consolidation osseuse ; des essais thérapeutiques ont débuté dans ce domaine. Associés à des techniques de thérapie cellulaire, ces facteurs permettent d'ores et déjà de réaliser de l'organogenèse in vitro, de l'ingénierie tissulaire : on arrive à faire croître de l'os in vitro.

Les maladies génétiques, bien évidemment, pourront bénéficier des progrès de la connaissance du génome, mais pas simplement par la thérapie génique. Aujourd'hui, beaucoup de maladies génétiques ont plus progressé dans leur prise en charge thérapeutique grâce à des thérapies non géniques que grâce à des thérapies géniques.

Je vais donner quelques exemples. Il existe une maladie fréquente notamment au Canada et autour du lac Saint-Jean, pour des raisons d'effets fondateurs : la tyrosinémie de type I. Liée au déficit en une enzyme hépatique, la FAH, elle entraîne l'accumulation dans le foie d'un métabolite d'une extrême toxicité, responsable d'une cytolyse hépatique, d'une régénération hépatique permanente, puis d'une cancérisation. On a trouvé un moyen, grâce à une petite molécule chimique très classique, de bloquer la voie métabolique, non pas à l'endroit précis où elle est bloquée du fait du déficit en FAH, c'est-à-dire très bas, là où s'accumule le métabolite toxique, mais beaucoup plus haut. Ce blocage en amont revient à mimer une autre maladie, la tyrosinémie de type II, relativement bénigne puisqu'elle n'entraîne que des cataractes. L'état clinique des enfants qui reçoivent ce produit, le NTBC, est complètement transformé. Avec la greffe de foie, c'est aujourd'hui, et de loin, la voie thérapeutique la plus efficace dans la tyrosinémie de type I : et pourtant ce n'est pas une thérapie génique.

De la même manière, des progrès ont été accomplis dans le traitement d'une dégénérescence grave frappant le cœur, les muscles et surtout le cervelet, l'ataxie de Friedreich, par l'utilisation de molécules très simples et très connues, les quinones, dont les propriétés antioxydantes, permettent d'éviter le stress oxydatif mitochondrial lié à la surcharge en fer dans les mitochondries : ce n'est pas non plus de la thérapie génique.

Une équipe de Strasbourg a découvert qu'une autre forme de l'ataxie de Friedreich, liée à un gène différent, pouvait être améliorée par l'apport de fortes doses de vitamine E.

On voit que de toute façon, que la thérapie soit génique ou non génique, la compréhension du mécanisme d'une maladie est toujours, bien évidemment, une chance.

Considérons ensuite ce que nous avons appelé « les maladies du milieu ».

La maladie d'Alzheimer est multifactorielle, mais peut revêtir des formes rarissimes liées à un gène unique. Il en est ainsi d'une affection qui touche des Allemands installés depuis des siècles au bord de la Volga. Ces sujets développent une maladie d'Alzheimer précoce, apparaissant avant l'âge de 50 ans. Nous avons découvert que la susceptibilité à la maladie dans cette population était liée à l'altération d'un gène, qui a été isolé. On sait maintenant qu'il intervient dans une activité enzymatique protéolytique. Rien n'est plus « médicamenteux » – *druggable*, comme on le dit dans le jargon du métier –, c'est-à-dire rien ne peut plus facilement servir de cible pour le développement de médicaments qu'une enzyme protéolytique ; la recherche thérapeutique déploie actuellement une extraordinaire énergie pour identifier des inhibiteurs de cette activité protéolytique dont l'activité est accrue dans la maladie d'Alzheimer. Il s'agit ici de génétique appliquée à un traitement médicamenteux classique.

Les molécules chimiques continueront d'être des médicaments importants dans le futur. Parmi ces médicaments figurent également des protéines : l'insuline, l'érythropoïétine, les facteurs de croissance ; l'accès au génome donne accès à ces protéines, à la possibilité de les produire grâce au génie génétique. Dans certains cas, le médicament lui-même sera le gène, voire on saura le réparer : il s'agit alors de thérapie génique.

Mon pronostic pour le siècle qui vient est que l'équilibre actuel existant entre molécules chimiques, protéines recombinantes et thérapie génique ne sera pas très différent de ce qu'il est aujourd'hui : probablement 65 à 70 % de médicaments seront des molécules chimiques, le reste des biothérapies. Parfois, on remplacera, et de plus en plus fréquemment, la protéine recombinante par le gène commandant in situ la synthèse et la délivrance de la protéine recombinante.

Voilà à peu près quels semblent être les pronostics et ce que l'on peut envisager quant aux conséquences. Cependant, il est clair que ces progrès vont être facilités par le programme génome.

Pourquoi un optimisme béat n'est-il pas de mise ? Je citerai deux raisons.

- Tout d'abord, il est clair que le darwinisme ne s'applique pas uniquement à la compréhension de l'avènement de l'homme, mais également au phénomène de sélection des agents infectieux. Or, de nombreuses maladies reposent de plus en plus fréquemment sur une lutte vie contre vie : virus, parasites, bactéries, cellules cancéreuses contre notre vie. Il y a toutes les raisons théoriques de penser que ces maladies n'auront pas de fin ; on remportera certes des victoires, mais on ne voit pas comment gagner une guerre définitive contre cette famille de maladies car, globalement, ces formes de vie agressives s'adapteront ; elles seront sélectionnées, elles aussi, ce sorte que les arrière-petits-enfants de mes petits-enfants pourront encore faire de la médecine... et éventuellement être fort riches...
- La deuxième raison – chacun sait cela et il faut le dire – est que la médecine ne contribue que pour 30 % à la santé de la population mondiale. On pourrait schématiquement diviser en trois groupes les déterminants de la longévité, longévité si inégale entre l'Afrique et la France, par exemple, ou l'Angleterre, ou les États-Unis :
 - un tiers est lié à la pauvreté,
 - un autre tiers aux inégalités,
 - le dernier tiers aux progrès de la médecine.

Or, le programme génome n'a, par lui-même, ni vocation directe – s'il n'existe pas de volonté politique sous-jacente –, ni les moyens de lutter contre les deux premiers tiers des déterminants de cette différence d'espérance de vie que constituent l'inégalité entre le développement des nations et les inégalités au sein d'une même nation.

Le programme génome pose un problème important, aussi bien porteur d'espoir que de nature à entraîner l'inquiétude, lorsqu'il permet d'envisager une connaissance

accrue de l'avenir biologique des individus. C'est ce que l'on appelle notamment la médecine prédictive.

Lorsque, grâce à la connaissance des gènes de susceptibilité, on peut éviter la survenue de la maladie par un traitement préventif ou en la prenant en charge le plus rapidement possible, la médecine triomphe. C'est déjà le cas pour les hémochromatoses, la maladie périodique ou d'autres affections de ce type.

Dans d'autres cas, le problème est plus difficile. Par exemple, lorsque l'on détecte un gène de susceptibilité au cancer du sein, la sanction la plus efficace, celle qui permet de sauver 95 % des vies (qui auraient sinon été menacées), est la mastectomie et l'ovariectomie de première intention bilatérale dès le jeune âge. Une solution aussi radicale est déjà bien difficile à appliquer dans le cas du cancer du sein. Elle n'est plus du tout de mise s'il s'agit d'une prédisposition génétique au cancer du cerveau, dont la fréquence augmente également.

L'autre élément est que le *savoir* génétique – et c'est une constante dans l'évolution des sciences – précède de plusieurs décennies le *pouvoir*. Bien que l'on connaisse depuis plus de 25 ans le gène des globines, on ne sait toujours pas soigner les maladies moléculaires de la globine, ce qui montre que la route est longue entre la connaissance et le pouvoir d'intervention. Il est clair que l'on pourra de plus en plus souvent prévoir les maladies, mais non point les prévenir ni mieux les soigner.

Il convient de ne pas remettre en cause pour autant le test diagnostique. À ce sujet, je voudrais citer un fait tiré de mon expérience. Dans le cadre d'une campagne d'information de la population française, j'ai parrainé une opération baptisée *Le train du génome*, qui a circulé de ville en ville, drainant près de 150 000 personnes. Parmi elles, 5 000 ont été interrogées par le biais d'un questionnaire. À la question : « Êtes-vous d'accord pour que l'on pratique chez vous des tests génétiques, même si vous ne pouvez attendre de ces résultats aucune amélioration de votre état de santé ? », 85 % des personnes ont répondu oui.

Dans notre société de demain, les personnes connaîtront sur elles-mêmes des éléments de leur avenir biologique de plus en plus importants, quand bien même il n'existerait pas de possibilité d'améliorer leur santé. Or rien n'est plus difficile à conserver que l'intimité (génétique ou autre). De forts intérêts économiques sont en jeu dans la vie sociale, qui seraient très friands, naturellement, de connaître ces éléments du destin biologique des individus : le prêt bancaire, l'assurance privée, l'entretien d'embauche. Une société qui ferait fi de ces risques et qui, abandonnant la vieille notion selon laquelle tous les hommes naissent et demeurent égaux en dignité et en droit, engendrerait une vision « réaliste » selon laquelle les droits des hommes sont ceux que leur laissent leurs gènes, remplacerait la notion des droits de l'homme par celle des droits des gènes. Ce serait un véritable changement de société. La question qui se pose alors est la suivante : « Voulons-nous de cette société-là ? ».

Abordons enfin le partage du savoir et de ses possibilités.

J'ai dit précédemment qu'il fallait comparer un gène à un mot. Le domaine de la création littéraire connaît les prises d'intérêt et la propriété intellectuelle, appelée droit d'auteur. Je suis moi-même auteur, je perçois des droits d'auteurs et j'en suis bien content. Mais mon droit d'auteur se rapporte à un livre et non pas à un mot. Il serait absurde que je dispose, par exemple, d'un droit d'auteur sur le mot *il* et que je perçoive des royalties à chaque fois que quelqu'un utilise ce mot. C'est malheureusement ce qui se pratique dans le domaine des gènes.

La connaissance des gènes et ses applications ouvrent des perspectives de profits tellement énormes que certains ont voulu faire admettre que le gène pouvait être en lui-même une matière à brevet. Des systèmes juridiques un peu compliqués (que je ne peux décrire ici en détail, faute de temps) ont été bâtis, qui aboutissent à définir le gène non pas seulement comme une information *grâce à laquelle* on peut faire des inventions, qu'il faut protéger – et cela est tout à fait normal – par les droits de la propriété intellectuelle, mais comme une information, une matière brevetable *en elle-même*.

Par des mécanismes pervers que je ne détaillerai pas non plus, faute de temps, cette dérive nuit à la fois à la compétitivité des entreprises de biotechnologie et au partage du savoir, que nous appelons tous de nos vœux.

En définitive, je dirai pour conclure que nous nous trouvons face à une somme de connaissances et à un pouvoir tout à fait extraordinaires. Puisque l'homme se revendique libre, il dispose de cette liberté pour faire un usage favorable ou défavorable de ce pouvoir.