

Ethique et génome, recherches et applications

François GROS

*d'après l'enregistrement de l'exposé donné le 5 février 1992
dans le cadre des Cours Publics du MURS*

Je voudrais vous parler ce soir de génome, de génétique, de gènes, tous synonymes qui évoquent en chacun de nous des images et des idées différentes. Aujourd'hui la génétique n'est pas qu'une des composantes majeures des sciences du vivant mais élargissant son domaine, elle pénètre assez rapidement d'autres disciplines, par exemple différentes formes de physiologie. On la trouve un peu partout dans l'activité même de notre société car elle est très proche non seulement des applications médicales, de la connaissance des maladies génétiques mais aussi, bien entendu et de longue date, des démarches de l'agriculture et de l'élevage. Plus singulièrement on la rencontre aussi dans les propos des medias, des hommes politiques, parfois pour la bonne cause, parfois pour une moins bonne. Je fais allusion aux différentes références qui ont été tirées de la génétique pour développer toutes sortes de théories qui, surtout pour les hommes de ma génération, nous sont, hélas, assez familières. On a parlé de génétique à propos de protection de l'environnement

F. GROS

comme il se doit ; également, encore que récemment d'une façon assez singulière, au sujet du sport et de ses problèmes !

Gène : un terme en quête de définition

Qu'est-ce que le gène et comment toute cette affaire a-t-elle commencé ? Il est amusant de constater que lorsqu'on ouvre le vieux Littré qui date de 1865, le *Dictionnaire de la langue française* et que l'on recherche en quelque sorte la définition du mot gène, à l'époque où justement Mendel n'avait pas encore fait connaître tous ses travaux, on trouve la définition suivante : *élément de composition qui employé dans le langage scientifique signifie engendrant*. Exemple : hydrogène engendrant l'eau mais qui est mal employé et provient d'une erreur puisqu'en grec le suffixe genis ou genes signifie au contraire qui est engendré. Tels sont les développements qui figurent sous cette rubrique du mot gène. Celui-ci au sens ou nous l'entendons aujourd'hui, c'est-à-dire comme élément du patrimoine héréditaire est un mot qui a été introduit en 1912 par un biologiste danois Johannsen après qu'on ait redécouvert les lois de Mendel qui ont été le résultat de brillants travaux effectués avec une énorme patience sur le croisement des caractères botaniques des pois. On relate qu'il a dû se livrer à près de 18.000 ou 19.000 observations pour arriver à décrire ces fameuses lois.

Donc, ce mot a été réintroduit en quelque sorte par le biologiste Johannsen qui n'a pas tout à fait commis l'erreur signalée par Littré puisque, certes, le gène engendre quelque chose dans la mesure où il détermine les caractères de l'espèce mais il est également lui-même engendré puisque tout gène provient d'autres gènes, tout au moins depuis que l'on a dépassé le stade amniotique. Comme le dit Albert Jacquard, chaque être est plus ou moins en état de duplicité puisque pour chaque caractéristique élémentaire, il reçoit non pas une mais deux informations donc deux gènes.

Je voudrais essayer -c'est bien ambitieux- de vous donner une sorte d'aperçu, un peu à vol d'oiseau, des grandes démarches de la génétique de façon à ce que l'on puisse percevoir surtout à partir de quel moment ces démarches là ont commencé à interpeller le public et à susciter chez lui et chez d'autres des réactions qui ont conduit tantôt à des réglementations, tantôt à des réflexions plus profondes qui se réclament de l'éthique. Donc je parlerai de ces différentes phases de la génétique et

je dirai rapidement quelques mots de cette sorte de paradigme référentiel que les biologistes connaissent bien sous le nom de **programme du génome humain**. Après quoi je voudrais passer de l'homme à l'environnement animal et végétal parce que les problèmes qui se posent, surtout en matière d'éthique, sont évidemment de différentes natures mais aussi parce que je pense qu'il y a là une sorte de trilogie tout à fait insécable.

Premières démarches de la génétique

Quelles sont donc les grandes percées de la génétique auxquelles il est intéressant de faire allusion ? Vous savez qu'au début, la génétique a été essentiellement, et j'y faisais allusion plus haut, une science d'observation puisque Mendel avec ses pois, Maupertuis un peu avant lui, Kölreuter, gardien des jardins botaniques du Roi, en Allemagne, et Naudin s'étaient livrés surtout à des observations de caractère botanique. C'était une science qui se livrait essentiellement à la patiente récolte des caractéristiques issues des croisements des végétaux et essentiellement des plantes à l'époque. Cette science n'avait aucune raison d'interpeller ou de déranger en quelque sorte les concepts et les esprits. La première prise de conscience des effets un peu dérangeants de la génétique s'est justement déroulée au moment où, au début de ce siècle, un certain nombre de biologistes, Cuénot notamment en France, Hugo De Vries, puis évidemment plus tard Thomas Hunt Morgan et Muller ont non seulement redécouvert les lois de Mendel, mais leur ont donné un substratum chromosomique. En effet assez curieusement Mendel avait découvert les lois avant même qu'on sache ce que c'était qu'un gène au niveau matériel et avant même qu'on ait défini les chromosomes, ce qui fut un travail qui est à rapporter aux travaux de cytologistes comme Waldeyer. Ce biologiste et surtout Morgan et Müller démontrent que les gènes sont situés sur les chromosomes selon une certaine topologie et apportent très vite une certaine démonstration mécanique en quelque sorte de la transmission puisqu'ils décrivent les premières images de ce que les généticiens appellent les recombinaisons, c'est-à-dire deux chromosomes qui échangent de façon égale et inégale d'ailleurs des parties de leurs constituants.

Ceci commence à déranger et à susciter des polémiques parce que les gens à l'époque admettaient très mal que des caractéristiques autres que superficielles comme par exemple la couleur, les yeux, les pigments ou éventuellement des caractères morphologiques puissent être déterminés par des éléments que l'on ne connaissait

pas en termes de physicochimie ou de chimie. On était en présence d'entités plus ou moins abstraites ; ce problème était donc pour les scientifiques un peu troublant. En outre sur un plan plus profond, il y avait certains bouleversements d'idées reçues, en particulier et on le comprend, un peu une remise en cause du libre arbitre et de la notion de liberté totale que l'on voulait et que l'on veut toujours d'ailleurs attribuer à l'homme. L'idée d'un déterminisme aussi précis avait de quoi heurter.

A la suite de tout cela, la génétique a commencé à s'imposer par des démarches de plus en plus importantes mais elle a fait une sorte de traversée du désert parce qu'on ne savait pas ce que c'était qu'un gène, on ne savait même pas où il était localisé. Il faut attendre les travaux d'avant la dernière guerre, en particulier d'avant 1930 jusqu'à 1940, pour qu'on commence à donner à la génétique ces lettres de noblesse et son véritable crédit. C'est le moment où des chercheurs aux Etats-Unis et Effrusy en France démontrent qu'au fond ce sont les gènes qui sont à l'origine des propriétés des catalyseurs des cellules que l'on appellent les enzymes. Comme on savait très bien ce que c'était que les enzymes grâce à l'école des biochimistes français et allemands, Payen et Persoz dans le premier cas, Buchner, Liebig et d'autres dans le second, on a immédiatement établi une relation entre cette espèce d'abstraction déterministique de la génétique et ce fondement très précis que constituait l'enzymologie, les enzymes responsables du métabolisme. Donc le lien a été fait et du coup on a commencé à voir dans la génétique une science sérieuse, une science précise.

Un tournant décisif avec la biologie moléculaire

Les choses se sont naturellement précipitées avec l'émergence de la biologie moléculaire après la dernière guerre mondiale. Bien sûr les travaux d'Avery qui avaient commencé à peu près pendant cette période et qui ont démontré que le matériel génétique était l'ADN mais surtout la découverte de la double hélice, le code génétique, les mécanismes de reproduction et d'expression des gènes, la découverte des gènes régulateurs. Il est frappant, alors que la génétique s'installe en quelque sorte dans la solidité scientifique par ses découvertes de plus en plus précises et de plus en plus accélérées chronologiquement, que le public, lui, bizarrement semble s'en désintéresser de plus en plus sans doute par un processus de déphasage comme on en constate souvent dans l'histoire de la science. Du fait que la biologie moléculaire progresse vite, les choses deviennent de plus en plus ésotériques aux yeux du public.

Si le public accepte relativement bien l'idée que des gens comme Watson et Crick ou Monod et Jacob sont des chercheurs éminents, il nourrit parfois quelque réticence à comprendre pourquoi on a donné le Prix Nobel à ces gens-là : après tout ils n'ont pas poursuivi de travaux ayant des répercussions pratiques. Je me souviens d'ailleurs de certaines remarques à l'époque où justement deux de mes éminents collègues avaient été couronnés par ce prix. Rien d'étonnant donc à ce que l'idée même d'une bioéthique ne traverse pas les esprits à cette époque.

***Le génie génétique :
nouvelle étape, nouvelle exigence de réflexion***

Qu'est-ce qui va changer le cours des choses et faire basculer en quelque sorte la génétique du domaine d'abord de l'observation, puis de la technicité la plus aigüe au domaine d'une réflexion profonde, d'une réflexion sociale, économique et éthique ? C'est incontestablement et ceci est vérifiable, l'émergence d'une nouvelle forme de cette génétique, à savoir la découverte des techniques de l'ADN recombinant, le génie génétique, dans le début des années 70. Nombre d'entre vous se souviennent que les tout premiers travaux, ceux qui ont donné le départ aux publications relatives aux recombinaisons *in vitro* ont suscité d'emblée des polémiques absolument formidables. Formidables à la fois dans leur intensité, dans leur répartition géographique puisque le monde entier - non seulement dans les pays industrialisés mais même dans les autres - s'est posé des questions pour savoir dans quelle mesure les savants allaient modifier le monde et en particulier le monde de la biosphère. Vous savez que c'est une époque à laquelle on craignait que le génie génétique ne fabrique des sortes de chimères, des monstres un peu selon l'image qu'en avait donné Ambroise Paré, un peu comme des licornes. C'était évidemment une réaction normale et saine mais qui procédait tout de même d'une certaine méconnaissance de la génétique moléculaire en liaison avec les caractéristiques de l'espèce. N'empêche que cette crainte a dominé longtemps. Elle n'a cependant pas duré. On peut dire qu'elle s'est maintenue pendant quatre ou cinq ans : entre le deuxième moratoire d'Azilomar et 1980.

Une autre crainte s'y est substituée de caractère plus écologique, plus liée à l'environnement et probablement d'ailleurs beaucoup plus fondée selon laquelle on a fabriqué des organismes très proches de ceux que nous connaissons mais qui sont dotés d'une résistance aux facteurs externes et de division telle qu'ils peuvent supplanter dans leur survie ou dans leur réplification les organismes naturels qui n'ont

F. GROS

pas été modifiés artificiellement. C'est le problème d'une dissémination volontaire ou involontaire de ces organismes génétiquement modifiés. On parle donc de dissémination volontaire des organismes. Ceci est d'autant plus vrai que c'est à partir de 1980 qu'après avoir été capable de clôner, d'isoler des gènes par génie génétique, on peut démontrer que le transfert de certains gènes dans les ovocytes de souris qui ont été préfécondées suivi d'une réimplantation dans l'utérus d'une souris receveuse peut donner naissance à des souris qui possèdent ce gène étranger pouvant provenir d'une espèce totalement sans relation avec l'espèce murine dans leur patrimoine d'une façon stable, ce que l'on appelle la **transgénose**. Il y a donc là un transfert à travers plusieurs générations d'un trait héréditaire totalement nouveau. Ce phénomène de la transgénose n'a pas été découvert immédiatement. Il n'a été mis en évidence que par des travaux de recherche à Baltimore aux Etats-Unis dans les années 80. C'est un peu plus tard d'ailleurs qu'on a réussi à le réaliser chez les plantes. On parle alors d'organismes transgéniques et c'est une nouvelle crainte, un nouveau type de réglementation mais aussi de réaction éthique qui va se lier à cette démarche.

Après le règne imaginaire des chimères, après le règne beaucoup moins imaginaire de la réflexion sur le déséquilibre écologique imputable aux organismes transgéniques va apparaître une troisième préoccupation qui s'insère un niveau beaucoup plus profond puisqu'il s'agit de l'homme. C'est le moment où, suite à ces travaux sur la transgénèse des animaux et en même temps au clonage génétique, on commence à développer d'une façon très rapide la fabrication des **sondes génétiques**, c'est-à-dire de portions de gènes généralement marquées par des traceurs qui sont capables de vérifier, de rechercher dans des extraits cellulaires, dans des frottis complémentaires des gènes correspondants et surtout de dire aux biologistes et aux médecins dans quelle mesure le gène ainsi "sauvé" est un gène normal ou porteur de mutations. Cette technique du diagnostic génotypique va ainsi commencer à se propager. De fait elle est très répandue aujourd'hui puisqu'on peut de cette façon préciser par une sorte de diagnostic anténatal le degré d'intégrité d'une cinquantaine de gènes dont les mutations sont responsables de maladies graves. Ces diagnostics génotypiques se répandent puis la thérapie génétique elle-même vient s'ajouter au tableau des possibles. Qui dit diagnostic génotypique, thérapie génique dit en même temps maladie génétique bien entendu et interpelle immédiatement l'homme, la santé, mais pas seulement l'homme malade mais aussi comme on va le voir, l'homme dans sa perspective de développement lorsqu'il est encore dans le ventre maternel, c'est-à-dire l'homme

(l'espèce homo-sapiens) qui peut courir un risque génétique profond. Donc troisième type d'interpellation, interpellation de caractère "génistique", si je puis dire, puisque bien entendu avec les développements de cette médecine prédictive, on voit se profiler naturellement toute une série d'interrogations sur le normatif génétique.

Tout ceci pour vous rappeler quelles ont été les grandes étapes non seulement des découvertes, non seulement des observations scientifiques, mais également de la réflexion profonde du public face à la génétique moderne c'est-à-dire celle qui s'est surtout développée au cours de ces trois dernières décennies. Se manifeste d'abord une sorte d'emprise de la génétique sur l'imaginaire avec les chimères et les monstres puis une sorte de vision d'une génétique susceptible de modifier, bouleverser l'équilibre biosphérique. Et finalement une génétique qui nous rappelle un peu singulièrement par son interpénétration au niveau du fœtus de l'embryon ce que de mauvais esprits pourraient entretenir dans leur tréfonds concernant la sélection de certaines races supérieures etc... tout ceci étant lié à un eugénisme scientifique.

Aujourd'hui : le programme génome humain

Pour autant ces démarches qui ont emprunté à la fois d'abord à la microbiologie puis à la transgénèse et enfin à la biomédecine avec la reproduction assistée n'étaient pas recouvertes par un paradigme unificateur. C'est là peut-être que le programme proposé par les chercheurs américains et connu sous le nom de **programme du génome humain** apparaît un peu, en tout cas à première vue, comme un référentiel dont on pouvait peut-être avoir besoin vingt ans après les découvertes majeures du génie génétique pour élaborer une sorte de synthèse de toutes ces démarches. Vingt ans après, en effet, on peut se demander dans quelle mesure le programme sur le génome humain n'est pas à sa façon une illustration d'un nouveau souffle de la biologie moléculaire, s'il ne représente pas une façon nouvelle d'appréhender l'homme à la fois dans sa démarche évolutionniste, s'inscrivant dans le continuum de l'évolution, et en même temps pourquoi pas chez certains esprits un peu maximalistes dans son comportement.

Ce programme, quel est-il ? Est-ce bien là une façon de réécrire le livre de l'homme comme l'ont dit certains esprits ? Vous savez que plusieurs versions de ce programme ont été proposées et publiées. Il existe une version maximaliste du programme du génome humain celle proposée en tout premier lieu par de grands

esprits comme par exemple Walter Gilbert ou Jim Watson. Elle a consisté à dire que le défi nouveau résidait dans ce qu'on pourrait appeler la formule chimique complète des chromosomes de l'homme. Qu'est-ce que la formule chimique complète ? C'est établir avec une précision totale l'enchaînement des trois milliards et demi de molécules qui se trouvent combinées pour créer le code génétique de nos chromosomes. Nous avons 23 paires de chromosomes dans les noyaux des cellules somatiques bien-sûr ; il y a des chromosomes sexuels qui sont X et Y et des autosomes. Et dans ces chromosomes, on le sait depuis Avery Mac Carthy mais surtout par les travaux qui lui ont fait suite, qu'existent des molécules d'acide désoxyribonucléique qui ne sont pas évidemment en continuité totale mais qui sont fragmentées puisqu'il y a une discontinuité de chromosomes. Ce qui est important pour un biologiste moléculaire c'est de comprendre l'enchaînement des sous-unités qui constituent cet ADN.

C'est l'enchaînement de ces sous-unités, appelées bases ou nucléotides, qui est la chose importante parce que c'est elle qui détermine le code, les gènes étant simplement des ensembles d'enchaînement de cette nature. Il en existe sans doute d'après les meilleures estimations de l'ordre de 100 à 200.000 dans le patrimoine héréditaire de l'homme. Ces gènes ne constituent qu'une toute petite partie de cette énorme masse d'acide désoxyribonucléique qu'on trouve dans les chromosomes. Je dirais qu'une fraction de l'ordre de 5% de cet ADN a une fonctionnalité, c'est-à-dire sert à coder les enzymes, les protéines de structure, les hormones protéïques, mais aussi beaucoup d'autres choses, bref détermine le chimisme cellulaire. Et les 95% restant, on ne sait pas très bien à quoi cela sert. C'est une sorte de bizarre "no-man's land" génétique qui a probablement un rôle très important encore mal compris dont on soupçonne qu'il a quelque chose à voir avec la spéciation, c'est-à-dire avec la maintenance des caractéristiques globales de l'espèce.

Pour en revenir à mon propos, l'idée première était la suivante : si on connaît l'enchaînement chimique des 3,5 milliards de paires de bases qui se trouvent dans l'ADN et par conséquent celui qui est présent, entre autre, dans les 100.000 gènes mais aussi à l'extérieur, peut-être pourrons-nous mieux comprendre la fonctionnalité profonde de nos cellules mais aussi, pourquoi pas, les comportements, le développement de l'espèce humaine puisque c'est de l'homme qu'il s'agit.

Il est certain qu'une telle entreprise est d'abord apparue comme techniquement

impossible à réaliser en moins de centaines d'années parce que les calculs montreraient aisément qu'avec les machines qu'on appelle des séquenceurs il faudrait un très grand nombre d'années pour arriver à établir cet espèce d'enchaînement colossal qui constitue le potentiel d'information miniaturisée dans nos chromosomes. On s'est donc rabattu sur des formes un peu moins maximalistes, sans doute un peu moins désincarnées et on s'est dit qu'après tout, et c'est là où les travaux de Jean Dausset reprennent toute leur valeur, au lieu de faire le séquençage brut de cette énorme molécule d'ADN dans les chromosomes, on pourrait se contenter et c'est déjà pas mal de repérer, de baliser en quelque sorte, la distribution d'ensembles génétiques par rapport à des repères, des jalons qui sont distribués sur cette énorme carte linéaire que constituent les chromosomes. Ces repères sont soit des mutations, donc des repères naturels, soit des sites tout à fait particuliers mais repères fabriqués ou artificiels qui ne sont au fond que des sites de coupure de l'ADN par des enzymes choisis par l'expérimentateur. Je n'entrerai pas dans les détails mais sachez qu'il y a des enzymes qui coupent cet ADN en des points très précis et que ces sites de coupures, on s'en est aperçu, ne sont pas du tout les mêmes d'un individu à l'autre. En d'autres termes, il y a un polymorphisme très fin qui est un peu distinct des mutations classiques parce qu'en général il n'est pas responsable de maladies graves ou de traits particuliers. Il existe. Ce polymorphisme est donc latent. On peut le démontrer lorsqu'on isole l'ADN des chromosomes, qu'on le coupe et qu'on fait des études in-vitro.

Par rapport à ces repères polymorphiques, on peut très rapidement baliser en quelque sorte les chromosomes et placer sur la carte chromosomique un nombre assez important de gènes. C'est en gros la démarche à laquelle on assiste aujourd'hui, assortie il est vrai de techniques plus sophistiquées, en particulier de fragmentation par grands éléments ou sous-éléments des ADN des chromosomes. Ce sont des choses qui peuvent évidemment paraître assez ésotériques mais sachez que dans plusieurs laboratoires du monde aujourd'hui, ces techniques de balisage, suivies souvent de séquençage chimique sont actuellement très suivies.

Les voies ouvertes par le programme génome humain

Ainsi circonscrit, le programme du génome demeure tout du même un mégaprojet encore assez coûteux qui n'est atteignable que par une coopération

internationale et pose des problèmes assez lourds de caractère logistique ou liés au choix des politiques scientifiques par rapport à d'autres secteurs de la biologie. Que peut-on attendre de ces projets et quels sont les problèmes éthiques qu'ils soulèvent ? Ce que l'on peut attendre, à mon avis, au tout premier niveau, et ce qui est probablement très intéressant, c'est que, à partir du moment où on connaîtra beaucoup mieux la carte moléculaire des gènes de l'homme et bien sûr, celle des autres primates ou mammifères supérieurs, il est évident qu'on pourra préciser avec soin certains embranchements de l'évolution dont on soupçonne aujourd'hui, grâce à des études globales même morphologiques, qu'ils sont apparus à des phases précises de l'histoire évolutive? Quand je dis qu'on les précisera je parle au plan chronologique, alors que très souvent on parle en termes de centaines de milliers d'années ou de millions d'années pour dire que tel ou tel branchement est apparu. Là évidemment, on pourra affiner cette carte évolutive, ce qui est en soi d'un grand intérêt pour la connaissance générale. En particulier, ce qui nous intéresse c'est de voir à quel moment sont apparues les formes de primates supérieurs. On espère trouver soit dans la partie codante des gènes, ce qui est peu vraisemblable, des gènes codants mais surtout dans la partie non-codante des éléments répétitifs qui peut-être expliqueraient certains sauts de spéciation et justement nous diront peut-être comment les choses se sont passées. Je sais bien qu'il y a les hypothèses darwiniennes ou néo-darwiniennes, mais après tout au niveau mécanistique fin on est toujours un peu en retrait, c'est-à-dire qu'on ne sait pas du tout comment ces saltations évolutives se sont produites. On a bien quelques idées.

Deuxièmement, un résultat évident de cette catégorisation des gènes, de leur positionnement sur les chromosomes et de leur séquençage, c'est qu'à partir du moment où on connaît des gènes nouveaux et (car pour le moment on en a positionné environ 1.800 sur les chromosomes de l'homme qui en comptent près de 100.000), on va pouvoir en déduire beaucoup plus précisément les acteurs du chimisme cellulaire. Je m'explique : lorsque l'on connaît la séquence d'un gène puisque l'on a une sorte de dictionnaire qu'est le code génétique, on passe immédiatement de la séquence du gène à celle de la protéine et on découvre ipso facto des milliers de protéines nouvelles dont certaines évidemment sont d'une extraordinaire importance en particulier pour la physiologie globale de l'homme et des mammifères. S'agissant par exemple de nouvelles hormones ou d'agents qui jouent un rôle dans la neurotransmission, ou des facteurs de croissance cellulaire, etc...

Il faut encore signaler ce qui a été d'ailleurs souvent évoqué : on sait aujourd'hui qu'un peu plus de 50% des gènes surtout chez les mammifères supérieurs fonctionnent dans le cerveau de ces mammifères. Le cerveau n'est pas évidemment à lui seul la masse principale, ce sont les muscles squelettiques qui constituent cette masse et pourtant 50% de la complexité et du dynamisme génétique se voient lorsqu'on cherche justement quels sont les gènes qui s'expriment dans le cerveau. Donc, cela veut dire que puisqu'il existe presque 100.000 gènes, on ne sait pratiquement rien aujourd'hui du chimisme cellulaire. On n'a vu qu'un tout petit bout de la partie émergée de l'iceberg et si à partir de cette génétique là, on peut déduire quels sont les neurotransmetteurs, les facteurs de communication, etc... on aura permis à la neurobiologie de réaliser des progrès considérables. Surtout, et c'est là-dessus que je voudrais insister, le point majeur, celui sur lequel non seulement les chercheurs français mais les chercheurs européens et ceux au plan international tels qu'ils peuvent exprimer leur point de vue dans les réunions de regroupement comme ceux de Hugo (Human Genomorphism), ce qu'ils souhaitent réellement faire, c'est de boucher en quelque sorte les trous immenses de nos connaissances en matière de maladies génétiques.

En effet, je vous ai dit qu'il y avait 100.000 gènes, je vous dis également que le catalogue des maladies qui affectent l'homme est un catalogue malheureusement très riche puisqu'il existe au moins 3000 types de maladies génétiques. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a que 3000 types de malades. Le nombre de malades dans le monde est considérable. Il se compte par millions mais les types de ces maladies sont très développés. Déterminer des gènes nouveaux avec un emplacement chromosomique, c'est en même temps, selon une démarche de la génétique qui est celle de la génétique dite inverse, permettre justement de passer rapidement du gène à la fonction détériorée au cours de la maladie, établir avec précision le mécanisme déclencheur des maladies et bien sûr, en vérité, des procédés nouveaux soit pour faire un diagnostic avant-coureur, soit et surtout pour développer les stratégies de thérapie génique.

Dans l'esprit de très nombreux spécialistes, le programme du génome humain devrait entraîner des progrès importants dans l'approche médicale des maladies héréditaires monogéniques mais pas seulement pour elles. On en escompte aussi, bien entendu, dans l'étude des cancers qui sont des maladies génétiques et même dans le cas de maladies multifactorielles.

Les problèmes éthiques et de tous ordres

Quels sont les problèmes éthiques qui se posent face à ces apports incontestables pour la connaissance aussi bien que pour la médecine de demain ? Ils sont nombreux de poids. Ils sont de deux catégories : des problèmes de caractère plutôt philosophique pas nécessairement situés immédiatement sur le versant de l'éthique, des problèmes plutôt éthico-sociaux. Il en est même qui touchent à l'individu dans sa vie au quotidien, par exemple l'emploi et qui ne se situent pas au même niveau que les problèmes que j'évoque. Par exemple, il y a un problème qui nous frappe d'emblée dans cette démarche, c'est son caractère extraordinairement réductionniste. Si on a fait souvent allusion au réductionnisme de la science, dans le bon et le mauvais sens du terme d'ailleurs parce qu'une science a toujours à un moment ou à un autre une démarche de réduction si on veut qu'elle puisse ensuite se propager d'une façon beaucoup plus large vers des synthèses et des prévisions, on peut dire que c'est cette démarche là qui est peut être la plus réductionniste qui ait jamais été suivie dans l'histoire des connaissances. Ramener dans le subconscient de certains la personnalité, l'homme à une formule chimique de ses gènes, quoi de plus réductionniste ? Est-ce fondé ? Est-ce qu'on peut dire qu'on va comprendre quelque chose de la personne humaine parce qu'on aura la séquence de tous ses gènes, et même le positionnement de ses gènes sur le chromosome ? Certainement pas et pour la raison suivante : c'est que les gènes en question sont distribués du fait de l'évolution qui a commencé pour la vie il y a trois milliards et demi d'années (pour les hominidés il y a un million et demi seulement), au hasard sur les chromosomes. Si les gènes d'une fonction, par exemple la fonction rénale étaient distribués les uns à côté des autres selon un ordre que l'on pourrait prévoir, on pourrait alors dire par exemple que la connaissance de ces gènes va nous donner des idées très précises sur la physiologie rénale, sur le développement du rein au cours de l'embryogénèse et le comportement physiologique du rein. Or, il n'en est rien puisque ces gènes sont distribués sur plusieurs chromosomes ; il y a des centaines de milliers de gènes et la connaissance de ces gènes topologiquement ne dira rien ou très peu de choses, à priori concernant même le développement.

Je modère un peu mon propos : certains de ces gènes sont malgré tout alignés selon certaines séquences. La connaissance des gènes naturellement régulateurs des séquences régulatrices sera instructive. La connaissance grâce aux ordinateurs des parentés de structure entre les structures de ces gènes et les protéines qui en dérivent

permet par une recherche informatique de voir des correspondances généralement très rapides qui sont très intéressantes en matière de fonctionnalité de ces protéines. Mais tout de même on est loin de retracer le développement à partir de cette génétique moléculaire puisque les combinatoires sont là évidemment quasi infinies. Encore moins pourra-t-on définir le comportement puisque, nous l'espérons, ce qui fait tout de même la qualité essentielle de l'homme par rapport aux autres formes d'espèce, ce sont ses aptitudes mentales. Or, la neurobiologie nous apprend que si la génétique donne malgré tout une empreinte, (les maladies génétiques du système nerveux central sont là pour le dire) le cerveau est un organe qui n'est jamais fini, c'est un organe qui se resculpte sans arrêt en fonction d'expériences. Ce n'est pas seulement une image de rhétorique, c'est quelque chose qui est vrai au niveau cellulaire, c'est-à-dire qu'il y a des synapses nouvelles qui se forment et d'autres qui se déforment et c'est l'expérience, c'est l'apprentissage qui stabilise ou c'est la perte évidemment de certains mouvements, de certaines répétitions ou évocations qui peut destabiliser certaines synapses. Ce n'est pas parce qu'on aura même le substratum génétique du cerveau qu'on aura évidemment défini le comportement. On peut l'avancer avec une grande certitude sans pour autant minimiser la part de l'inné dans le fonctionnement cérébral car il ne sert à rien de masquer qu'il y a des données génétiques qui sont peut-être plus importantes qu'on ne le croit.

Autre remarque : la connaissance du génome telle qu'elle sera abordée par le programme en question est une connaissance du génome vue sous un plan global. Je m'explique : il ne s'agit pas là de déterminer la séquence des gènes de chaque individu et de placer ces séquences génétiques dans des banques de données où chaque individu serait typé par son analyse génétique. Vous comprenez bien que ces études qui sont faites au niveau international dans des laboratoires assistés par l'informatique portent sur des échantillons qui constituent des moyennes d'homo-sapiens. Que sont ces moyennes ? Ce sont très exactement des échantillonnages qui proviennent de 60 grandes familles choisies après discussion entre la France et les Etats-Unis notamment à l'instigation du professeur Jean Dausset qui souhaitait justement que ces familles soient **informatives**, c'est-à-dire suffisamment grandes avec survie de grands-parents, quelquefois de trisaïeuls, de parents, d'enfants nombreux de manière à ce qu'on puisse avoir suffisamment d'informations sur le polymorphisme génétique. 60 de ces familles ont donc été sélectionnées. Inutile de dire que les données sont entièrement codées, totalement inaccessibles et l'anonymat le plus complet est gardé. Ces familles ne servent en quelque sorte que de donatrices d'échantillon d'ADN pour pouvoir

constituer cette carte d'ensemble du génome. C'est bien d'une moyenne, et non de l'individu dont il est question ici. Pour autant et à l'inverse, ces données là ne nous informeront pas beaucoup sur les particularités génétiques de chaque individu. J'ai dit plus haut qu'il y avait un polymorphisme très précis de chaque individu. C'est vrai. Tous les mille nucléotides, et j'ai parlé de 3 milliards et demi de nucléotides dans les chromosomes, il y a un petit quelque chose qui fait que chacun est distinct de l'autre. Ce petit quelque chose peut être révélé par cette démarche indirecte que constitue l'emploi des enzymes. C'est ce qu'on appelle les polymorphismes de restriction. Or, ce petit quelque chose ne sera pas révélé par le programme du génome humain. Donc tout ce que cela nous donnera c'est une sorte de cartographie du type homo-sapiens.

Le problème le plus grave dans cette affaire, sans vouloir exagérer d'un côté ou de l'autre, c'est celui de l'aspect normatif des choses. Même imprégné ou inspiré de la meilleure volonté qu'on ne saurait mettre en cause du côté des biologistes en général et, bien-sûr, des médecins, à l'exclusion de quelques fous peut-être, on peut être tenté dans une démarche de cette nature de définir des références, de dire justement qu'il y a des polymorphismes qui s'écartent plus ou moins dans une sorte de courbe de Gauss d'une sorte de repère central et d'être amené dans la démarche justement du diagnostic génotypique, pourquoi pas, (cela ne se fait pas pour le moment, mais pourquoi pas dans un certain temps ?) de dire qu'après tout tel gène est dit normal lorsqu'il a moins de x modifications dans son infrastructure. C'est ce que les scientifiques, puisqu'il est question de responsabilité scientifique, doivent dénoncer complètement : il n'est pas question de faire un eugénisme cartographique; on doit tout faire pour que cela ne se fasse pas. Il ne faut pas dévier ce programme d'étude du génome humain qui se propose justement d'apporter des données très précises pour lever le fatum héréditaire des cancers et de beaucoup d'autres choses. Il ne faut pas dévier de cette course là ou de l'histoire d'une connaissance désintéressée sur l'évolution vers justement le normatif. Il faut pour cela, si on était amené à aller un peu plus profond dans la caractérisation des données génétiques des individus, (parce qu'après tout lorsque les séquenceurs seront tout à fait fonctionnels, ce n'est pas sur 160 familles qu'on sera amené à le faire mais sur un beaucoup plus grand nombre), il faut que ces données restent toujours confidentielles et liées comme on le dit au registre génétique.

Un autre aspect de l'éthique qui touche celui-là à la grande dimension de notre

biosphère, c'est précisément celui du patrimoine de la connaissance héréditaire. C'est une question qui se pose avec beaucoup d'acuité. Elle se pose d'ailleurs dans les discussions qui se font jour à l'intérieur de structures comme, par exemple, celles de la Communauté Européenne qui sont rattachées aujourd'hui au groupe qui s'en préoccupe et qui s'appelle ESLA (Ethical, Social and Legal Aspects du génome humain). Cette question très actuelle est la suivante : quand on connaît un gène et sa séquence, on en dérive très facilement celle de la protéine, par conséquent on peut fabriquer pour la bonne cause des médicaments nouveaux, des hormones nouvelles. C'est extrêmement important parce qu'on peut même moduler ce gène par l'ingénierie des protéines et fabriquer des hormones beaucoup plus actives que celles qu'on connaît, des facteurs de croissance qui vont permettre la régénération des tissus, tout ce que l'on peut imaginer comme arsenal important pour la biomédecine. De là découle l'intérêt évident que peuvent avoir des firmes ou des sociétés de biotechnologie de breveter ces découvertes.

On touche à un problème assez profond parce que c'est quelque chose qui interpelle la propriété de ces données. Dans les conclusions qui émanent du groupe européen qui a évidemment connu un très grand nombre de discussions et de travaux mais aussi bien-sûr du Comité National d'Ethique et d'autres instances de l'Académie des Sciences également, il est clair que ces études sur la connaissance de gènes appartiennent au patrimoine de l'humanité. Elles ne doivent absolument pas être considérées comme autre chose que des données scientifiques qui sont à la disposition de tous les scientifiques dans la mesure où ils veulent faire progresser la connaissance. Aucun frein ne doit donc être mis à l'accès à ces données génétiques. C'est une chose que l'on proclame. C'est une chose qui est moins facile à organiser parce que ces banques de données sont des banques considérables et la tendance peut être grande à les protéger pour des fins de publications et d'exploitation. Où est la frontière justement entre la découverte et l'invention ? C'est quelquefois un peu difficile à préciser. Certains proposent que lorsque le gène caractérisé a été en quelque sorte transmuté en un médicament nouveau auquel on a apporté une valeur ajoutée de connaissance, on puisse peut-être tout de même autoriser, ce qui a d'ailleurs déjà été fait dans le cadre des biotechnologies, une industrialisation, certes indispensable si l'on veut produire à grande échelle ce genre de médicament.

Vous voyez que les problèmes ne manquent pas. Je pourrais parler également du problème des empreintes génétiques, de la question de savoir jusqu'où on peut

F. GROS

utiliser la génétique pour tenter de faire de la prévision sur les individus au niveau de leur potentialité personnelle. C'est quelque chose qui doit être pris avec énormément de prudence mais c'est quelque chose qui pourrait évidemment survenir soit au niveau des compagnies d'assurances soit au niveau des grands employeurs. C'est une des préoccupations majeures qui existent actuellement aux Etats-Unis. Il y a trois ans j'ai reçu une lettre qui émanait de l'OTA (Office of Technology Assessment) et qui avait d'ailleurs transité par la Maison Blanche parce qu'on constatait qu'un nombre d'entreprises de plus en plus important aux Etats-Unis avait tendance à avoir recours justement au typage génétique pour pouvoir prédéterminer en quelque sorte certaine sensibilité d'ouvriers ou d'employés à certains colorants ou à certains facteurs exogènes. Il est vrai que la recherche de certains gènes de susceptibilité peut s'avérer très importante pour mettre des ouvriers à l'abri de certains produits. Donc comme toujours, il y a le versant positif et le versant dangereux. Je dirai que cette affaire n'est pas encore terminée. Comme vous le savez, les conclusions de ELSA n'ont pas encore été définitivement produites et rendues publiques. On ne peut pas dire que l'éthique soit jamais terminée : cela impose une réflexion constante .

La génétique source de changement du monde vivant ?

Pour terminer, je voudrais, dire quelques mots d'un tout autre versant des choses qui est lui aussi inspiré de la génétique mais qui vous montrera qu'il y a là une autre catégorie de problèmes qui se posent à travers les applications de la génétique qui concernent les organismes transgéniques. Ce versant c'est celui d'une possibilité de changement en profondeur du monde animal et végétal qui nous entoure. En effet, la transgénose tout d'abord a été un exercice de curiosité des biologistes pour voir si un gène d'une espèce x transmis dans les ovocytes d'une espèce y pouvait sous certaines conditions être propagé dans l'espèce y de façon stable, et en quelque sorte apparaître comme un trait nouveau de l'espèce. Est-ce que cette transgénose pouvait avoir des applications ? Nous sommes à la veille d'une révolution, le mot est peut-être trop fort mais en tout cas d'une évolution très profonde, d'un bouleversement dans le domaine de l'agriculture et de l'élevage. Vous savez qu'au début il y a eu la cueillette et la chasse ; l'agriculture, elle, est née au néolithique, 5 millions d'années avant notre ère, c'est-à-dire une certaine sélection, un choix des organismes vivants et puis cette agriculture a connu une histoire fulgurante avec précisément les travaux des botanistes, la sélection, la fabrication des hybrides, les croisements qui ont remodelé complètement notre biosphère puisqu'on sait qu'au XVème siècle la

quantité de céréales qu'on consommait était énorme ; aujourd'hui je vous laisse imaginer le nombre d'espèces auxquelles on a recours pour fabriquer à grande échelle naturellement quelques espèces hyper productives, ce qui n'est pas sans poser des problèmes.

Croisements classiques en génétique, génétique difficile il est vrai mais classique tout de même ! Maintenant on en est à la transgénose. On a beaucoup parlé des **plantes transgéniques**. On peut par exemple, ce n'est pas du tout de la science fiction, cela existe et n'attend qu'une autorisation pour être exploité dans des firmes très sérieuses, on peut fabriquer des dicotylédones résistantes à toute une série d'agressions : insectes, herbicides, pesticides, au froid, à la sécheresse etc... Ce qui est très important pour les agriculteurs c'est d'introduire la stérilité mâle pour éviter qu'il y ait une dispersion des caractéristiques de la plante. Pour éviter une reproduction sexuelle on produit une sorte de castration de la plante et on fait une fécondation artificielle. Cela est coûteux car c'est fait à la main.... or on a trouvé des moyens maintenant de fabriquer par transgénose une stérilité mâle : on injecte un gène qui fabrique un ARN antisens qui bloque les propriétés du pollen. Il n'y a donc plus de propriétés d'expression de la composante gamétique mâle et on restaure ce gène à volonté car on a mis un autre gène que l'on peut déclencher quand on veut et qui bloque l'action de l'ARN antisens. Savez-vous qu'aujourd'hui une plante peut fabriquer de l'insuline, qu'elle peut fabriquer par tonnes de l'albumine sérique. Donc tout le clavier des possibles...

On a beaucoup moins parlé des **animaux transgéniques** parce que c'est resté longtemps dans le domaine des fermes expérimentales, c'est quelque chose de beaucoup plus lourd à manipuler et depuis quelque temps on s'aperçoit qu'un très grand nombre de laboratoires s'intéressent à la chose et que là encore la multiplicité des interventions est très grande. On opère en général sur les animaux à cycles de reproduction très rapides comme le lapin ou le porc ou le mouton. On a déjà réussi à faire surexprimer le gène de l'hormone de croissance chez le porc de manière à avoir des porcs qui croissent avec une musculature beaucoup plus développée et beaucoup moins de graisse. On obtient déjà en la matière des résultats réels. Naturellement inutile de vous dire que les autorisations n'ont pas été données très facilement et elles ne le seront pas avant longtemps.

Transfert du gène de l'hormone de croissance chez la truite et l'orveau.

F. GROS

Transfert au saumon du gène d'une protéine antigèle qui existe chez la plie, ce qu'ont fait les Japonais. Il faut transférer les saumons à certains moments des eaux très froides vers des eaux plus tempérées pour arriver à obtenir naturellement leur élevage. Cela est très coûteux. Si on leur injecte un gène qui fabrique la protéine de résistance au froid qu'on trouve chez la plie, les saumons résistent au froid et peuvent aussi bien se développer en eaux très froides qu'en eaux tempérées. C'est ce qui existe. Ce qui est important c'est la résistance aux virus qui a d'ailleurs été très largement développée chez les plantes.

Si je vous dis cela c'est pour vous montrer que toute cette démarche est en quelque sorte en attente. Tous ces prototypes animaux existent et cela pose des problèmes parce que, là encore, on peut déboucher sur une agriculture formidable susceptible de résoudre demain des problèmes considérables pour le Tiers-Monde : (par exemple résistance aux virus qui tuent 60% du manioc) ; de même on va peut-être pouvoir sauver plus rapidement les populations en hyperproduisant par l'animal des médicaments.

Cela pose en contrepartie de très singuliers problèmes, jusqu'où doit-on aller ? N'y a-t-il pas là un équilibre qu'il faut tout de même respecter entre les animaux qui vont se trouver malades malgré tout, et l'on sait que très souvent ils le sont, et certains avantages que l'on veut aussi atteindre au niveau du vétérinaire ? Problème de limite et de réflexion sur l'éthique du biologique qui n'est pas seulement qu'écologique mais de notre devenir profond.

Au confluent de la morale et de l'éthique

Il est très important, et ce sera ma conclusion, que dans ce genre de débat, on évite les positions maximalistes. Il est toujours très facile de condamner les scientifiques en disant "vous êtes des affreux, vous nous préparez *"le meilleur des mondes"*, c'est vous qui êtes responsables du racisme, de l'eugénisme". Certains le sont, c'est vrai mais nous savons bien hélas que les mécanismes de cette déviation sont beaucoup plus complexes. Il y a l'autre versant un peu angélique qui consiste à dire que tout va venir de cette génétique là : la médecine prédictive, les médicaments nouveaux, que nous allons sauver le monde de la souffrance, créer des aliments nouveaux. Tout ceci est vrai mais comporte une limite qui n'est pas la même dans tous les cas étant fonction de l'état de développement d'une civilisation donnée

à un instant donné. C'est là où l'éthique prend sa vraie valeur, parce que l'éthique n'est pas la morale au sens abstrait du terme, mais une morale transposée à une phase donnée d'une société donnée et ce pourquoi nous sommes réunis ce soir c'est précisément pour en discuter.

François GROS
Membre de l'Institut
Professeur au Collège de France