

LES IMPLICATIONS MÉDICALES ET SOCIALES DE LA GÉNÉTIQUE

Objectifs

- Comprendre en quoi la génétique a modifié les théories et les pratiques médicales.
- Étudier l'impact de la génétique sur les conceptions générales de la santé.

Introduction

Les trente dernières années ont été marquées par d'importants résultats en génétique, résultats qui ont suscité de l'admiration et de l'espoir chez certains (citoyens, comme scientifiques), de l'horreur et de la crainte chez d'autres.

Un certain nombre de commentateurs, dont Michel Moranche, ont tenté de résister à cette double tendance et de lutter contre cette divinisation/diabolisation de la génétique.

La génétique est à la fois une science et une technique : une science car elle touche à l'essence même de la vie, une technique car elle modifie la nature humaine.

Le principal aspect négatif que semble présenter cette nouvelle discipline est la crainte d'une « génétisation » de la médecine et de la culture, visant la génétique en tant que science et technique :

- en tant que science, c'est l'idée qu'en devenant moléculaire, la médecine s'est déshumanisée. Les médecins qui considéraient autrefois les individus dans leur globalité auraient aujourd'hui tendance à aller à l'élément, à décortiquer les individus. Ainsi, la génétique entraînerait le passage d'une médecine holiste, c'est-à-dire globale, à une médecine analytique.

- en tant que technique, les plus prudents mettent en garde contre les risques liés à l'utilisation du vivant dans le cadre de la reproduction humaine.

Avant de porter un jugement de valeur, il convient de comprendre les implications de la génétique.

Exemple : le *Projet Génome Humain* (1989), dont la mission fut d'établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain.

Ce projet a souvent été présenté comme le déchiffrement de la nature humaine.

Le résultat fut aussi surprenant que difficile à interpréter : 30 000 gènes ont été séquencés, soit à peine le double des résultats obtenus chez la drosophile. Ce sont en fait les régulations et interactions des gènes qui nous renseignent.

Le biologiste François Jacob a écrit un article intéressant dans lequel il remarque que la biologie était considérée comme une science descriptive jusqu'en 1960, avant que l'on ne s'aperçoive qu'il était possible de manipuler le vivant. Certains commentateurs parlent dès lors de révolution génétique. Jacob relativise ce sentiment de nouveauté : on a déjà manipulé le vivant, il y a toujours eu transformation de la nature vivante par l'homme.

I. Les implications médicales de la génétique

A. Succès de la génétique médicale

Parmi les développements les plus importants, on retient le succès de la génétique inverse ou clonage positionnel, qui est une méthode issue des progrès du génie génétique et permettant de mettre en évidence des gènes impliqués dans telle maladie.

- Il s'agit d'une méthode nouvelle qui se démarque de l'ancien schéma habituel : maladie → protéine → gène (ex : l'hémophilie)
- La génétique inverse s'applique aux maladies héréditaires et désigne l'identification directe de gènes impliqués dans ces maladies dont la protéine défectueuse est inconnue.
- La stratégie consiste en deux phases :
 - o Localisation : on cherche des corrélations entre les marqueurs et l'affection afin de définir la région dans laquelle se trouve le gène. Si la recherche se révèle fructueuse, le gène est alors localisé.
 - o Identification : c'est une étude moléculaire de la zone balisée. Celle-ci est longue et coûteuse car plusieurs millions de paires de bases se retrouvent sur une même région. Il peut exister un délai de trois à quatre ans entre ces deux phases.

La méthode de la génétique inverse a été appliquée à de multiples maladies :

- La chorée de Huntington, maladie neurodégénérative évoluant vers la démence et la mort, à transmission autosomique dominante. En 1982, le gène impliqué est localisé mais la zone désignée est difficile à étudier, d'autant que les méthodes d'analyse étaient rudimentaires. Ce n'est qu'en 1993 qu'on est parvenu à isoler le gène, ce qui a permis de définir sa structure et d'identifier le tissu dans lequel il est exprimé. C'est le début de la compréhension du mécanisme de la maladie.

- En 1980 est mis au point le test génétique, qui a conduit au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse.
- La myopathie de Duchenne, maladie touchant 1 homme sur 3500. On a supposé qu'une protéine devait être présente dans les muscles chez les enfants non atteints, empêchant ainsi leur détérioration. Or l'analyse des protéines d'enfants sains et malades n'a pas révélé de différences, tandis que la génétique inverse a mis en évidence une délétion visible lors de l'examen cytogénétique. Le gène est identifié en 1987 : c'est un message fractionné en 70 exons, fragile aux mutations et codant pour une protéine qui évite la dystrophie musculaire. L'identification du gène a permis un diagnostic prénatal de la maladie.
- La mucoviscidose, maladie génétique la plus fréquente, est une affection grave caractérisée notamment par une insuffisance respiratoire. Le gène responsable est localisé en 1985, puis identifié en 1989. Son isolement a révélé la protéine CFTR. Ainsi, la méthode de génétique inverse est capable de remonter à la cause de la maladie et d'en éclairer l'origine, autorisant de ce fait un diagnostic prénatal.

Outre la génétique inverse, les modèles transgéniques ont également contribué au succès de la génétique médicale. Il s'agit de produire des animaux transgéniques imitant les pathologies humaines, et sur lesquels il est possible de tester des molécules.

- Ex : les souris transgéniques dans l'étude de la maladie d'Alzheimer ont permis de comprendre les mécanismes pathologiques au cerveau.
- Deux facteurs rendent cette méthode difficile : la maladie d'Alzheimer est spécifiquement humaine et l'agent causal est à l'heure actuelle inconnu. Il existe de surcroît quelques formes familiales rares se caractérisant par un début précoce.

Pour produire des modèles transgéniques, on « humanise » les animaux, le plus souvent des souris, par l'introduction de gènes humains mutés. Même si les modèles sont finalement imparfaits, ce sont toutefois des outils importants, utiles à la compréhension de cascades physiopathologiques et des rapports entre lésions et troubles cliniques. En recherche pharmacologique, les modèles transgéniques ont permis le développement d'une nouvelle stratégie, l'immunothérapie, qui consiste en l'injection de substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme.

Dans les années 90, ces développements dans la génétique médicale ont grandement participé à l'évolution des connaissances sur diverses affections génétiques.

B. Les obstacles rencontrés

1. En thérapie génique

La thérapie génique a suscité un grand enthousiasme au début. L'approche est en effet séduisante : on introduit dans les cellules malades le gène normal en vue de corriger. On injecte le plus souvent le gène dans un vecteur, l'espoir étant que celui-ci persistera et dirigera la synthèse de protéines.

Actuellement, de nombreux essais cliniques ont lieu et visent particulièrement les cancers, le SIDA, ainsi que les maladies monogéniques. Cependant, l'impact en terme de soins est limité, ce n'est pas une technique réellement appliquée.

Quatre difficultés majeures se présentent :

- La réalisation de l'ensemble vecteur-gène est difficile, les gènes étant de grande taille alors que le vecteur est une région de taille limitée.
- Le vecteur transportant le gène dans la cellule doit s'introduire avec efficacité et en parfaite sécurité. On utilise en général un virus mais l'efficacité de transduction se retrouve diminuée quand on le modifie.
- L'effet thérapeutique implique qu'il y ait synthèse de la protéine. Or en intégrant aléatoirement un gène, il y a un risque de perturbation de l'expression du gène.
- Enfin, il est très difficile d'obtenir un fonctionnement durable du gène introduit, son effet est temporaire.

Ces quatre problèmes sont soulignés dans le rapport Varmus (1995), bilan critique des recherches menées en thérapie génique dans lequel sont mis en cause :

- les chercheurs et partenaires financiers qui survendent leurs résultats, donnant ainsi de faux espoirs,
- les effets mineurs des recherches,
- la désillusion qui suit l'enthousiasme.

De plus, 6% de cas de méningo-encéphalites ont été recensés suite aux essais thérapeutiques effectués.

2. Les maladies polygéniques

La plupart des maladies génétiques sont en fait polygéniques. On distingue :

- Les cas de pathologies avec prédisposition génétique, qui se caractérisent par une élévation du risque de la maladie (diabète, cancers...)
 - o Dans le cas d'une vulnérabilité héréditaire au cancer, la tumeur se développe suite à un accident moléculaire dû à des mutations successives (par des mutagènes notamment). Un gène qui se retrouve alors désactivé peut être responsable d'une division infinie de la cellule.

- Dans le cas d'une prédisposition au cancer, un des contrôles est absent dès le début dans toutes les cellules. Le nombre d'étapes nécessaires au développement de la tumeur est alors réduit, et la survenue du cancer est de ce fait plus probable.
- Les cas de maladies multigéniques, où la part de l'hérédité est incontestable dans la survenue de l'infection. Un même symptôme survient suite à différents défauts et l'inactivation d'un élément de l'ensemble cause une maladie dont les symptômes sont similaires.

3. Les maladies monogéniques

La connaissance génétique a créé une véritable révolution diagnostique, mais un écart non négligeable subsiste entre diagnostic et thérapeutique.

- Exemple : la chorée de Huntington est susceptible d'être diagnostiquée, mais il n'existe pas de véritables traitements curatifs à l'heure actuelle.
- Il existe un décalage inhérent à la manière dont les connaissances progressent dans ce domaine.
- C'est l'absence ou le caractère anormal d'un gène qui entraîne l'affection. Mais son rôle physiologique reste encore indéterminé.

4. L'impact de la génétique dans la médecine

Du point de vue du clinicien, la génétique n'a eu qu'un impact très limité dans la médecine.

- En 2003, le généticien Bell a évalué l'impact de la génétique. Selon lui, deux faits importants en a découlé : la découverte de la pénicilline et la découverte du lien entre cancer et tabagisme.
- Les médecins ont au départ été intéressés par la génétique mais, mis à part le bénéfice mesuré pour les maladies génétiques, ceux-ci sont relativement sceptiques quant à chercher les facteurs des maladies. Les prédispositions génétiques sont un fait, mais il convient de ne pas omettre le rôle des facteurs environnementaux. Il semble que la génétique moléculaire ait suscité de grands espoirs, espoirs qui ne se sont traduits pour l'instant que par des désillusions.

C. Bilan

Ce qui nous est présenté est un tableau en demi-teinte qui décourage l'enthousiasme excessif et le désespoir. Bien que le rapport Varmus soit très critique, les auteurs réaffirment le potentiel de ce genre de technique. Les obstacles techniques ne sont pas insurmontables et le désespoir n'est que le contrecoup d'un optimisme excessif.

On a beaucoup dit que la génétique allait faire passer d'une médecine de la prédiction collective à une médecine de la prédiction individuelle. Cette affirmation est cependant nuancée, en effet :

- l'une des applications possibles de la génétique médicale, la pharmacogénétique, permet d'ajuster les traitements aux caractéristiques individuelles génétiques, mais ce n'est pour l'instant qu'un espoir.
- la médecine prédictive est relativement efficace à l'échelle des populations, mais beaucoup plus difficile à mettre en œuvre à l'échelle des individus.
- les données fournies par la génétique sont difficiles à utiliser :
 - o Alors que la découverte d'une prédisposition devrait permettre au sujet d'adopter un style de vie qui minimise les risques, il naît parfois chez les sujets une fausse impression de fatalité, une croyance au destin biologique.

Les avancées de la génétique médicale ont produit deux effets :

- un éclairage de certains aspects des maladies, sans réel progrès thérapeutique cependant,
- la démonstration de la diversité et de la complexité des maladies humaines.

II. Les implications sociales de la génétique

A. Des problèmes nouveaux

Il est question de brevetabilité du vivant faisant l'objet d'un débat éthique, ainsi que d'assurances.

B. Un nouvel eugénisme ?

Deux techniques permettant la détection des pathologies héréditaires sont concernées :

- Le diagnostic prénatal (DPN), et la loi autorise l'interruption médicale de grossesse (IMG) si la maladie diagnostiquée est incurable.
- Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) dans le cas d'une fécondation in vitro.

1. DPN et DPI

Le DPN des maladies génétiques reviendrait à empêcher la naissance de certains individus. De ce fait, peut-on parler de résurgence de l'eugénisme négatif ? Cette question est difficile à traiter, compte tenu des atrocités commises auparavant.

Si les DPN et DPI sont une forme d'eugénisme, quelles sont les différences entre l'eugénisme ancien et l'eugénisme contemporain ?

- L'eugénisme ancien (de Galton notamment) suppose une politique, une certaine forme de contrainte et a une finalité bien précise : « améliorer » l'espèce humaine.

- Dans le DPN-DPI, il n'y a pas d'intervention de l'Etat, la décision ultime est laissée aux individus et le but n'est pas l'amélioration de la race mais de permettre d'apprécier les conditions dans lesquelles les individus accueilleront leur enfant.
- Les trois différences précédemment citées ne sont pas décisives pour certains, et le débat rebondit :
 - o Il n'y a certes pas d'eugénisme politique mais l'accumulation de décisions individuelles peut transformer un eugénisme privé en un eugénisme collectif.
 - o De possibles pressions sociales (normes sociales) sont en faveur de l'IMG en cas de handicap diagnostiqué : les médecins auraient tendance à proposer l'IMG dès qu'un risque se présente et l'acceptation des parents serait systématique.

Le DPN est en effet proposé à toutes les femmes enceintes en vue de détecter la trisomie 21 mais environ 15% des femmes le refuse. Il n'est donc pas certain que le DPN soit une habitude envahissante qui aurait tendance à devenir universelle.

Il n'est pas rare que les parents décident de poursuivre la grossesse malgré un DPN positif. La demande n'est donc pas mécanique.

2. Le fantasme de l' « enfant parfait »

Le fantasme de l' « enfant parfait » est plus lié au DPI et l'inquiétude concernant ce fait est exprimé par un certain nombre de biologistes, dont Jacques Testart :

- Quand on utilise le DPI, il est difficile de faire la part des choses entre la thérapeutique et le confort : les parents utiliseraient le DPI comme « contrôle qualité » et on craint que les techniques de procréation soient orientées vers la recherche de l' « enfant parfait ».
- Un grand nombre d'embryons sont analysables et un grand nombre de tests sont possibles. On élargit progressivement les indications pour le DPI : au départ, le DPI était seulement utilisé pour le dépistage de maladies chromosomiques, puis s'en est suivie l'autorisation pour les risques génétiques, puis pour la prédisposition au cancer... A force d'élargir les indications, le DPI pourrait devenir une forme d'eugénisme positif.

En fait, les futurs parents ayant recours au DPI connaissent généralement très bien la pathologie qu'ils redoutent. La demande de DPN-DPI n'est alors pas dictée par un quelconque fantasme mais par le choix d'avoir un enfant en bonne santé.

3. Une atteinte à la dignité humaine

Cette idée est défendue par le philosophe allemand Jürgen Habermas dans son ouvrage L'avenir de la nature humaine : vers un eugénisme libéral ?

Habermas se met à la place d'un individu qui découvre qu'il a été l'objet d'une manipulation génétique ou que d'autres embryons ont été détruits. Il s'imagine l'impression d'avoir été fabriqué et le risque d'avoir du mal à se concevoir en tant qu'individu libre. La création sous réserve limite la capacité à vivre une vie autonome. Il faudrait donc limiter les manipulations génétiques pour conserver une part de hasard et ne pas chercher à maîtriser la procréation.

Selon Habermas, tolérer le DPI c'est ouvrir la porte aux manipulations génétiques, ce n'est pourtant pas ce qui se passe. De plus, celui-ci dit protéger la liberté humaine alors que rien ne permet d'affirmer que les hommes ne seront pas assez sages pour faire la part des choses. On pourrait aussi bien penser que Habermas ne fait pas confiance à l'égard de la liberté humaine.

4. Les effets indirects du DPI

Le Dr Michel Delcey émet quelques hypothèses concernant le DPI :

- Peut-être que pour faire en sorte que les DPN et DPI ne soient pas eugénistes, il faudrait se donner les moyens de lutter contre les discriminations à l'égard de ces individus (personnes handicapées par exemple).
- Il y a peut-être une obligation morale de permettre aux personnes d'avoir une véritable qualité de vie. Ce n'est pas parce que la médecine ne peut pas traiter cela qu'il faut considérer que ces conditions sont des erreurs médicales.

C. Le « déterminisme » génétique

La génétique a été prise dans un débat social et philosophique, débat concernant en particulier les oppositions nature/culture et donné/construit.

Au cours de la fin du 20^{ème} siècle, on a insisté sur le fait que les influences sociales (éducation, conditions socio-économiques...) étaient très importantes pour le devenir d'un individu. On assiste aujourd'hui à un retour de balancier, avec une balance penchant du côté de l'hérédité. Les phénomènes naturels permettraient l'analyse des comportements.

C'est dans le domaine des fonctions complexes (psychiatrie) que l'étude des facteurs génétiques est le plus difficile. En effet, en psychiatrie, il n'y a aucun sens d'exclure le fait qu'il y ait ou non une composante génétique, les troubles n'ayant pas de définition aussi rigoureuse que dans le cas d'autres maladies.

Toutes les tentatives de corrélations simples ont échoué, donc s'il existe une composante génétique dans les maladies psychiatriques, elle concerne plusieurs gènes. Alors que l'on s'attend à ce que les attitudes soient nuancées, c'est concernant les déterminisme des maladies psychiatriques que les opinions sont les plus radicales : tout est dû à l'hérédité, ou tout est dû à l'environnement familial.

L'idéologie du « tout génétique » repose sur une confusion fréquente entre génotype et phénotype. La relation entre les deux n'est en général ni univoque, ni strictement causale. Toutes les mutations ne sont pas équivalentes, certaines n'ont pas d'effets délétères (polymorphisme) et une mutation donnée ne provoque pas toujours les mêmes effets (la mutation peut être sous la dépendance d'autres gènes dont les produits interagissent).

Chaque maladie est un cas d'espèce : l'effet d'un allèle est modulé par la nature de la modulation, les autres gènes, les aléas du développement, l'environnement... Il n'y a donc pas de vérité générale et absolue et la réalité est extrêmement complexe. D'après Thomas H. Morgan, la génétique se trompe lorsqu'elle prétend expliquer n'importe quel phénotype simplement en évoquant un gène. Les généticiens sérieux ne croient plus au lien direct entre un gène et une fonction supérieure. D'ailleurs, la fonction d'un gène est « simplement » de permettre la synthèse de protéines.

Le vivant est constitué d'unités hiérarchiques : on ne peut pas passer directement du niveau moléculaire au niveau de l'organisme. Les gènes sont impliqués dans des phénomènes complexes mais il y a une grande distance entre une action élémentaire et ce qui en résulte au niveau de l'organisme.

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://cours1bichat-larib.weebly.com>