



Définir la maladie génétique

Catherine Dekeuwer

► **To cite this version:**

Catherine Dekeuwer. Définir la maladie génétique. Matière Première, Syllepse, 2010, Épistémologie de la médecine et de la santé, 1 (1), pp.99-124. hal-02951515

HAL Id: hal-02951515

<https://hal-univ-lyon3.archives-ouvertes.fr/hal-02951515>

Submitted on 30 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Catherine Dekeuwer, « Définir la maladie génétique », *Matière Première*, « *Épistémologie de la médecine et de la santé* », 2010, 1 : 99-124

J'aimerais apporter une contribution à la réflexion philosophique sur la définition de la maladie génétique en montrant que trois critères sont nécessaires, ensemble, pour considérer une maladie comme génétique. Avant d'entrer dans le vif du sujet, deux remarques s'imposent. D'abord, la notion de maladie est en elle-même difficile à définir¹ ; doit-on pour autant considérer cette difficulté comme un obstacle rédhibitoire à toute tentative de définition de certaines maladies comme génétiques ? Je pense au contraire que les analyses présentées ici pourraient alimenter les réflexions sur ce qu'est, plus généralement, une maladie. Ensuite se pose la question de savoir d'où partir pour définir les maladies génétiques. La notion de maladie génétique renvoie à l'idée qu'un ou plusieurs gènes en sont des causes ; toute la question est alors de savoir comment ces causes sont conçues. En outre, le développement d'une pathologie ne peut pas être attribuée aux seuls gènes. Le problème est donc de savoir pourquoi, pour certaines maladies, les causes génétiques sont privilégiées par rapport aux causes environnementales. Pour résoudre ce problème, faut-il alors s'appuyer sur une recension des usages actuels de l'expression « maladie génétique » ou sur une analyse conceptuelle de la causalité génétique à partir de laquelle une frontière pourrait être clairement tracée entre maladies génétiques et non génétiques ? Quelle place doit être faite à l'histoire de la médecine et de la biologie dans cette recherche ? Il me semble que les usages de l'expression « maladie génétique » renvoient à la fois à une série de problèmes que les médecins ont à résoudre, et en même temps aux concepts élaborés à cette fin. Comprendre la notion de maladie génétique demande donc d'emprunter une voie à la fois conceptuelle et historique.

Un article de David Magnus intitulé « The Concept of Genetic Disease » (Magnus 2004) me sert de point d'appui pour présenter trois approches de la causalité génétique. Magnus distingue en effet trois concepts

¹ . Cf. LaMbert (2009). (Ndé.)

concurrents de la maladie génétique, qui correspondent à trois approches de la causalité. Selon lui, aucun n'est véritablement satisfaisant, ce qui l'amène à considérer les usages du concept pour comprendre pourquoi la causalité génétique est souvent privilégiée dans l'étude et la prise en charge de certaines pathologies. Cependant, alors que Magnus dénonce les insuffisances de chaque approche et réduit le sens de la maladie génétique à ses usages médicaux, je défendrai ici l'idée que ces trois conceptions de la causalité, une fois précisées, fonctionnent *ensemble* dans la définition de certaines maladies comme génétiques.

<1> Des problèmes concernant la causalité génétique

Magnus distingue donc trois approches de la causalité génétique, chacune posant des problèmes spécifiques : il est donc impossible, selon lui, de s'entendre sur une définition du concept de maladie génétique en l'absence de tout fondement épistémologique ferme. Je propose, dans cette première partie, de reprendre ces trois approches et d'en discuter les critiques.

Premièrement, une maladie est génétique si elle découle de l'action causale directe d'un ou de plusieurs gènes. Pour expliquer la notion d'action causale directe, Magnus se réfère à un article de Fred Gifford (1990, p. 329) dans lequel il affirme que pour être considéré comme génétique, « le trait doit être l'effet *spécifique* d'une cause génétique, c'est-à-dire que le trait doit être décrit ou individué de façon à correspondre adéquatement à ce que le gène cause spécifiquement ». Magnus ne prend même pas la peine de préciser sa critique de cette conception de la causalité : selon lui, le développement d'une maladie est tellement complexe qu'il est vain d'en chercher des causes génétiques directes. Pourtant, il confond ici causalité directe et causalité spécifique. Gifford ne parle pas de causalité directe ; il utilise le concept d'effet spécifique défini comme une correspondance établie par les chercheurs entre, d'une part, ce que le gène cause spécifiquement et, d'autre part, le phénotype tel qu'il est décrit et individué. L'effet est spécifique si la modification d'un gène a des effets sur le trait considéré mais non sur d'autres traits. Le phénotype doit être individué, c'est-à-dire correspondre à une unité de description précise, ni trop large ni trop étroite. Gifford prend d'abord l'exemple de l'aptitude à apprendre une langue. S'il est admis que les gènes ont un effet sur l'aptitude à apprendre une langue, la capacité d'apprendre *le français* n'est pas pour

autant considérée comme génétique : le trait est alors individué trop spécifiquement. Deuxième exemple : l'hypercholestérolémie ne peut pas être considérée comme une maladie génétique. Il faut en effet distinguer les formes familiales et sporadiques de cette maladie, en individuant ainsi le phénotype rapporté à une cause génétique. Cette perspective a l'avantage d'attirer notre attention sur la nécessité de bien identifier et délimiter les phénotypes pour lesquels des causes génétiques pourraient être recherchées. Ainsi, l'absence de description et d'individuation claire de la schizophrénie a rendu difficile la recherche de ses déterminants génétiques (Maziade, Merette, Chagnon & Roy 2003).

Le concept d'effet spécifique introduit les problématiques de la pathologie moléculaire. Gifford explique qu'il faudrait accorder moins d'importance à la question de savoir si un trait est génétique, mais se demander plutôt « quelles sont les étapes impliquées dans les voies de biosynthèse ou de développement » (gifford 1990, p. 328). Or, « la pathologie moléculaire cherche à expliquer pourquoi une modification génétique donnée devrait conduire à un phénotype clinique particulier. [Elle] nous demande de comprendre l'effet d'une mutation sur la quantité ou la fonction du produit du gène, et d'expliquer pourquoi la modification est ou non pathogénique pour toute cellule, tissu ou étape de développement particuliers » (StraChan & read 2004, p. 418). La pathologie moléculaire cherche à répondre à ce type de question : « Pourquoi est-ce que la perte de fonction de la protéine FMR1, impliquée dans le transport de l'ARN du noyau vers le cytoplasme causerait un retard mental et un macro-orchidisme (syndrome de l'X fragile) ? » (*Ibid.*, p. 416.) Dans cette perspective, un gène serait donc une cause d'une maladie en ce sens que l'identification d'une séquence d'adn permettrait d'expliquer spécifiquement les différentes étapes du processus qui conduit un individu à être malade. Cette approche de la causalité (une fois bien comprise) renvoie donc à l'influence spécifique des gènes sur la manière dont les organismes se développent. Elle relève d'une démarche explicative relative à l'individu biologique : il s'agit de retracer une histoire causale relative aux effets spécifiques des produits d'un ou de plusieurs gènes.

La seconde approche de la causalité pertinente dans le cadre d'une définition de la maladie génétique n'est plus relative à l'individu, mais à des populations. Une maladie est génétique si « dans une population

donnée la covariance entre ce trait et certains facteurs génétiques est plus grande que la covariance entre ce trait et d'autres facteurs (non-génétiques) » (Magnus 2004, p. 235). Magnus reprend encore un critère à Gifford : « Un trait est génétique (relativement à une population P) si ce sont les facteurs génétiques qui “font la différence” entre les individus qui ont le trait et le reste de la population P » (Gifford 1990, p. 333). Ce concept de cause est statistique et n'a de sens que relativement à des populations. L'analyse de la variance est en effet utilisée pour mesurer la contribution causale des facteurs génétiques et environnementaux dans une population donnée. Selon Magnus, cette approche n'est pas non plus convaincante, justement parce qu'elle est relative à une population : en fonction de la population étudiée, un facteur peut être considéré comme génétique ou non. L'identification d'un facteur génétique d'une maladie dépend donc de la population sélectionnée pour l'étude, ce qui fait du concept de maladie génétique un concept trop relatif. Magnus fait une analyse proche de celle proposée par hesslow (1984) et prend l'exemple d'un puits contaminé par un pathogène dans un village. La moitié seulement des villageois tombe malade et les chercheurs supposent alors que leurs gènes leur confèrent une résistance au pathogène. à l'échelle du village, la covariance des facteurs génétiques et de la maladie est proche de 1, tandis que la covariance de la maladie et du pathogène est proche de 0,5. La maladie est donc, relativement à la population du village, génétique. Par contre, à l'échelle de la planète, la maladie serait probablement environnementale. Pour Magnus, ce type d'approche statistique de la causalité n'est pas une bonne approche pour définir certaines maladies comme génétiques. J'ajouterai que la mise en évidence d'un facteur de risque n'est précisément pas l'identification d'une cause².

Il faut préciser cette critique et distinguer plusieurs approches statistiques des causes génétiques. Magnus fait référence à une maladie à laquelle les villageois seraient plus ou moins susceptibles. Ce sont les *études d'association* qui permettent d'identifier les déterminants du *terrain génétique*, mais non des maladies génétiques. La notion de terrain est en effet pertinente quand on se demande quels sont les déterminants génétiques qui expliquent la résistance de certains

2. Cf. l'article d'Élodie Giroux, « Facteurs de risque et causalité en épidémiologie », dans ce volume. (Ndé.)

individus à des maladies dont l'étiologie est environnementale, virale par exemple. Les études d'association sont alors adaptées : elles cherchent à corrélérer une différence de fréquence allélique pour un même locus entre des sujets non apparentés atteints ou non atteints par la pathologie. Un allèle est alors « associé » à une maladie s'il est présent plus fréquemment parmi les malades que parmi les témoins. Il confère un risque accru de maladie par rapport à la population générale, exprimé par le risque relatif. Le choix des populations de référence s'avère alors certes crucial, mais ce n'est pas, à mon sens, le principal problème de ces études d'association. On cherche en effet ici à expliquer pourquoi certains individus sont plus susceptibles que d'autres d'attraper des maladies virales ou des cancers par exemple. Des facteurs génétiques de susceptibilité sont alors mis en évidence, mais on aurait beaucoup de mal à justifier que ces maladies soient considérées comme des maladies génétiques. Il serait difficile de défendre par exemple le Sida comme maladie génétique, même si des cas de résistance au virus HIV ont été répertoriés et même si des facteurs génétiques de résistance étaient identifiés. L'erreur est donc ici dans la confusion du terrain génétique et des maladies génétiques.

Les études d'association sont surtout pertinentes pour l'étude des maladies multifactorielles à hérédité complexe telles que l'asthme, le diabète ou certaines formes de la maladie d'Azheimer³. Pour ces maladies, une agrégation familiale est souvent observée, mais le mode de transmission reste souvent inconnu. Il faut donc trouver une méthode pour étudier les déterminants génétiques de ces maladies sans connaître leurs modes de transmission, et l'étude d'association répond à cette exigence. En 1993, des études d'association ont ainsi montré une corrélation statistique forte entre un polymorphisme du gène APOE (apolipoprotéine E), nommé e4, et les formes les plus fréquentes de la maladie d'Alzheimer, qui sont des formes non mendéliennes. Cette corrélation entre l'allèle e4 du gène APOE et la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer a, depuis, été confirmée par des études

³. Ces maladies multifactorielles sont aussi le plus souvent multigéniques : un grand nombre de gène semble impliqué dans le développement de ces pathologies. Cf. CaM pion (2001), StracHan & read (2004) et feinGold (2005).

indépendantes ; elle est valide au moins pour les populations qui descendent d'ancêtres communs européens. On a calculé que la maladie d'Alzheimer est deux à trois fois plus fréquente dans le groupe des individus hétérozygotes qui portent un allèle e4 que dans la population générale. Elle est 9 à 15 fois plus fréquente pour les homozygotes, qui portent cet allèle en deux exemplaires. On parle alors du gène APOE comme d'un gène de susceptibilité pour les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer : plus de la moitié des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer portent l'allèle e4, mais de nombreuses personnes qui portent cet allèle ne développeront jamais la maladie. L'absence de cet allèle chez une personne, enfin, ne signifie pas qu'elle ne sera pas atteinte de maladie d'Alzheimer. Cependant, les associations sont souvent faibles, les études peu reproductibles et on peine à saisir le sens physiopathologique d'une association entre un allèle qui sert de marqueur et une fréquence accrue de maladie. Le facteur de risque reste en effet souvent sans signification biologique, ce qui rend difficile, voire impossible, son interprétation comme une cause génétique. Par exemple, on cherche aujourd'hui à associer des marqueurs polymorphes appelés SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) à des pathologies complexes, mais on sait d'avance que ces marqueurs n'ont pas de fonction biologique. S'ils n'interviennent pas sur l'apparition des pathologies, il est alors difficile de ranger les maladies multifactorielles dans la catégorie des maladies génétiques.

Les *études de liaison génétique*, enfin, concernent surtout les maladies à hérédité mendélienne pour lesquelles des altérations d'un gène ont un effet majeur et spécifique sur le phénotype (maladie de Huntington, mucoviscidose et cancer du sein et des ovaires dit héréditaire, par exemple). Elles reposent sur la coségrégation d'un phénotype et de certains allèles d'un gène dans des familles. Pour une maladie monogénique comme la maladie de Huntington, par exemple, des marqueurs génétiques ont été identifiés grâce à des études de liaison. Ils ont permis de prédire quels individus, dans une famille, risquaient d'être malades ; des tests génétiques sont réalisés dès 1986. à cette époque pourtant, la protéine codée par le gène proche du marqueur et les mécanismes moléculaires de la maladie ne sont pas identifiés. Le « gène qui cause la maladie » n'est donc pas identifié par l'analyse de liaison, mais seulement un marqueur. C'est en 1993 qu'un gène est identifié et que les recherches sur la protéine huntingtine peuvent commencer.

Récapitulons. Les analyses de liaison permettent de localiser les gènes impliqués dans l'apparition des maladies monogéniques dont le mode de transmission est connu. L'analyse statistique, dans ce cas, repose sur la connaissance du mode de transmission de la maladie, ce qui donne sens à la notion de maladie « génétique ». Pour autant, comme dans le cas des études d'association, tant que la fonction du gène n'est pas connue, il est difficile d'extrapoler d'une liaison à une relation de causalité. Tous ces exemples montrent donc que l'approche statistique ne donne pas en elle-même de moyen de comprendre les processus pathologiques, et qu'elle ne permet parfois que d'identifier des facteurs de risque. Elle conduit, par contre, à mettre au point des outils qui permettent d'identifier des personnes prédisposées à certaines maladies. Elle souligne, enfin, l'importance de l'aspect héréditaire des maladies considérées comme génétiques.

Selon Magnus, l'exemple de la contamination du puits montre qu'intuitivement nous considérons que l'agent pathogène est la cause de la maladie parce que nous estimons pouvoir agir sur cette cause, par exemple en nettoyant l'eau. Selon cette troisième approche de la causalité, ce ne sont plus des arguments scientifiques mais des intérêts concernant la prise en charge médicale qui expliquent pourquoi certaines maladies sont considérées comme génétiques. Dans cette perspective, une maladie est donc génétique quand ses déterminants génétiques paraissent être plus faciles à manipuler que ses déterminants environnementaux pour la prévenir ou la traiter. Magnus rappelle cependant qu'il n'existe pas de thérapie génétique ; la justification thérapeutique de cette approche instrumentale est donc largement compromise. De plus, certaines maladies réputées génétiques sont prises en charge médicalement par des modifications environnementales. Un régime alimentaire, par exemple, suffit à empêcher l'apparition des symptômes caractéristiques de la phénylcétonurie. Finalement, faut-il réduire cette approche instrumentale à sa dimension préventive ? Les maladies seraient considérées cette fois comme génétiques lorsqu'un test génétique serait mis sur le marché et permettrait de prédire qui risque ou non d'être malade. Cette solution montre bien les limites actuelles de la prise en charge de la grande majorité des maladies dites génétiques : le plus

souvent, un test génétique sert à prévenir une maladie en sélectionnant les naissances.

Magnus considère ces conceptions de la causalité l'une après l'autre et les rejette. Mais pourquoi ne pas considérer que ces trois approches de la causalité contribuent, ensemble, à définir une maladie comme génétique ? Ces concepts ne me semblent pas « antagonistes » (*competing*) mais ils font référence à trois aspects de la médecine. D'abord, la pratique médicale : les recherches en génétique permettent effectivement des prises en charges médicales spécifiques qui concernent des individus et des familles. Ensuite, la recherche d'une meilleure compréhension des maladies, qui comprend la localisation des déterminants génétiques des maladies ainsi que l'explication de leur rôle physiopathologique.

Pour mieux comprendre pourquoi il est difficile de définir un concept de maladie génétique, une distinction importante doit enfin être introduite. Lenny Moss (2004) distingue deux concepts de gène : le gène-P (pour prédiction) et le gène-D (pour développement). Le premier concept apparaît dans le contexte des études de liaison qui permettent d'identifier des marqueurs puis des « gènes de maladie ». Dans ce cas, en effet, la liaison entre le gène et la maladie est suffisamment forte, même si rien n'est connu sur le mode d'action spécifique du gène, pour que des prédictions soient possibles. Ce concept a donc une valeur essentiellement instrumentale : le gène est défini par sa relation à un phénotype, mais connaître la séquence d'ADN ou la manière dont le gène agit n'est pas nécessaire à la prédiction. Par contre, la prédiction permet la prévention. Le gène-D est défini comme une ressource pour le développement, en elle-même indéterminée par rapport au phénotype. Dans ce dernier cas, la séquence d'ADN est connue et considérée simplement comme un élément des processus de développement, sans référence à un phénotype particulier. Un même gène peut être considéré comme gène-P ou gène-D. Par exemple, certaines versions du gène BRCA1 sont corrélées à un risque important de cancer du sein et des ovaires. Dans ce cas, on peut considérer BRCA1 comme un gène-P. Mais quand le gène BRCA1 n'est pas considéré comme « le gène du cancer du sein », mais comme un modèle pour la synthèse de protéines présentes dans plusieurs cellules et plusieurs tissus, alors c'est un gène-D. Ces protéines peuvent être étudiées dans chaque contexte cellulaire et tissulaire sans prendre en compte le phénotype (cancer du sein). Or, si

le gène-P est un outil de prédiction utilisé afin d'obtenir un bénéfice médical ou économique, le gène-D a plutôt une valeur explicative.

Armés de ces distinctions conceptuelles, il convient maintenant de développer des exemples qui permettent d'étayer la thèse d'un fonctionnement commun de ces trois approches de la causalité pour définir une maladie comme génétique.

<2> Le concept de maladie moléculaire

Le concept de maladie génétique doit être compris dans le cadre des recherches en pathologie moléculaire. J'aimerais ici préciser ce concept et montrer également comment il s'articule aux recherches médicales sur la transmission héréditaire des maladies. Magnus cite les travaux de Linus Pauling et rappelle l'importance du concept de « maladie moléculaire » qui apparaît dans son célèbre article de 1949 (Pauling *et al.* 1949, cf. Feldman & Tauber 1997). Mais il ne souligne pas assez la spécificité de l'approche de Pauling et ses liens avec les travaux du généticien

James Neel (1949).

Pour bien comprendre le concept de maladie génétique qui est ici en jeu, il est utile de revenir à une question simple. Pourquoi, alors que certains individus ne ressentent les crises drépanocytaires qu'à une haute altitude, la drépanocytose est-elle considérée comme une maladie génétique et non une maladie environnementale ? Un des éléments de réponse réside dans l'analyse moléculaire de cette maladie effectuée dans les années

1950 (Pauling *et al.* 1949, Ingram 1957, Ingram & Stretton 1959). L'équipe de Pauling rappelle, au début de l'article de 1949, que la drépanocytose se caractérise par une anémie sévère, qui résulte d'anomalies cellulaires. Le trait anémique est une forme moins sévère de la maladie, qui n'est pas ressentie dans la plupart des cas par les individus. Cette maladie est définie, au niveau cellulaire, par deux caractéristiques : la forme spéciale que prennent les globules rouges, dite « en faucille », et leur rigidité. À l'inverse, les globules rouges des individus qui ne sont pas malades sont flexibles et ont une forme de disque concave sur les deux faces. Or, deux hypothèses peuvent expliquer le processus par lequel les globules rouges prennent une forme en faucille. La première est une hypothèse cellulaire : la rigidité des globules rouges s'expliquerait par les propriétés de la membrane cellulaire. La seconde est moléculaire : ce processus serait lié aux propriétés chimiques et physiques de l'hémoglobine, une protéine

présente dans ces cellules. L'équipe de Pauling choisit l'hypothèse moléculaire et étudie ces propriétés chimiques en comparant les hémoglobines des individus anémiques, des individus qui ont un trait anémique, et de ceux qui n'ont aucune anomalie des globules rouges. La notion de maladie moléculaire vient donc d'une part de la distinction de trois niveaux d'analyse, les niveaux clinique, cellulaire, et moléculaire. Elle repose d'autre part sur le choix d'une hypothèse explicative de niveau moléculaire. L'ADN est également une molécule, et il est alors assez facile de compléter ce schéma par la référence à un niveau encore plus élémentaire : celui des gènes qui codent les protéines.

Mais ce n'est pas tout. Pour comprendre ce que signifie une cause moléculaire, il faut être attentif au fait que les chercheurs essaient de trouver la *meilleure* explication du phénomène caractéristique de la drépanocytose. Or, l'explication la meilleure est moléculaire : il est possible de distinguer deux types d'hémoglobine, qui diffèrent par leur charge électrique, la différence de forme des cellules étant finalement rapportée à cette propriété biochimique. Arrêtons-nous un instant sur l'explication causale telle qu'on peut la lire dans cet article. L'hémoglobine, dont la fonction est de transporter l'oxygène dans l'organisme, est décrite en termes biochimiques, comme une succession d'acides aminés (dont certains sont chargés électriquement). Or, en raison de la charge électrique de la protéine, chaque molécule d'hémoglobine anormale comporterait une région complémentaire d'une région d'une autre molécule d'hémoglobine ; ces molécules pourraient donc s'associer. L'association des molécules d'hémoglobine conduirait à leur alignement dans la cellule ; cette dernière prendrait alors une forme en faucille. L'explication moléculaire est à la fois spécifique et complète.

Du concept de maladie moléculaire à celui de maladie génétique, il n'y a alors qu'un pas. En 1957, Ingram analyse les acides aminés qui composent les deux types de protéines et trouve l'acide aminé modifié. Il explique :

La séquence de paires de bases le long de la chaîne d'acide nucléique fournit l'information qui détermine la séquence des acides aminés dans la chaîne polypeptidique de laquelle le gène particulier, ou le fragment d'acide nucléique, est responsable. Une substitution dans les acides nucléiques conduit à une substitution dans le polypeptide. (Ingram 1957, p. 328.)

Si l'on considère que les termes « conduire » et « être responsable » expriment une relation de causalité, on comprend pourquoi la séquence

d'ADN est considérée par les chercheurs comme la cause première de la maladie. Dans le cas où un organisme est l'objet d'étude, il est en effet impossible de remonter en deçà de la séquence d'adn pour expliquer la présence de la protéine anormale.

L'exemple de la découverte du « gène de la mucoviscidose » explique aussi en quel sens une maladie est considérée comme génétique. En 1985, les principaux symptômes de cette maladie sont connus : des affections chroniques des poumons et des voies respiratoires et, dans certains cas, une insuffisance d'enzymes pancréatiques. Le diagnostic de cette maladie est effectué en mesurant en particulier le taux de chlore dans la sueur. Depuis 1983, les chercheurs savent que les tissus des malades ne sont pas bien perméables au chlore ; la maladie serait peut-être causée par un défaut dans le transport de cet ion. Mais ils ne comprennent pas « la cause » de ces symptômes et cherchent un « défaut fondamental » responsable de la maladie :

En dépit d'efforts de recherche de grande ampleur, le défaut fondamental de la mucoviscidose reste non identifié. Par conséquent, les anormalités métaboliques, sur lesquelles les études biochimiques sont basées, sont probablement des conséquences secondaires ou tertiaires du défaut premier. (Tsui *et al.* 1985, p. 1054.)

La stratégie directe d'étude de la protéine anormale employée par Pauling est ici impossible : le défaut primaire explicatif de la pathologie est inconnu. C'est alors la méthode de génétique inverse qui permet aux chercheurs d'identifier la cause de la mucoviscidose. Philip Kitcher décrit ainsi cette stratégie de recherche :

Même si les chercheurs en biomédecine sont initialement totalement ignorants des processus physiologiques qui vont de travers dans une maladie donnée, en sachant comment la maladie est transmise dans un échantillon suffisamment grand de familles, ils peuvent parfois isoler le locus qui en est responsable. La stratégie est de trouver des marqueurs génétiques [...] associés à la transmission de la maladie, de limiter le locus à une région particulière du chromosome [...], de choisir des gènes candidats, et, enfin, de cloner et séquencer le gène cherché. La connaissance du gène peut alors permettre de comprendre suffisamment la protéine pour éclairer la base causale de la maladie. (KitCher 1994, p. 522.)

Dans le cas de la mucoviscidose, le gène responsable de la pathologie est identifié et séquencé en 1989 : il code la protéine CFTR (*Cystic*

Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), impliquée dans le transport des ions.

La notion de gène candidat est importante : à partir d'une étude de liaison, une région de l'ADN est localisée. Le séquençage fournit aux chercheurs une longue liste de bases azotées, dans laquelle ils peuvent repérer plusieurs groupes de bases azotées qui correspondent à des gènes. Le problème est alors de savoir lequel, parmi tous ces gènes possibles, pourrait être « le gène de la mucoviscidose ». Or, à partir de la séquence d'ADN, il est possible de déterminer la séquence des acides aminés de la protéine, et, dans certains cas, sa fonction. Un ordre de priorité est alors défini par les chercheurs en fonction des structures et des fonctions des protéines codées par les gènes candidats. Pour certains de ces gènes, il est plausible que leur modification cause les symptômes caractéristiques de la maladie. L'ordre de priorité est ainsi défini en fonction de données qui ne sont pas génétiques mais physiologiques et pathologiques.

Le gène codant la protéine CFTR est sélectionné de la manière suivante (Riordan *et al.* 1989) : on sait que la conductance de l'ion chlore à travers la membrane des cellules diminue chez les individus malades ; un bon gène candidat serait donc une séquence d'ADN qui code une protéine contribuant à former un canal ionique ou une séquence d'ADN codant une protéine impliquée dans la régulation des canaux ioniques. Deuxièmement, on identifie l'ARN correspondant à l'ADN de CFTR dans les tissus des poumons, du côlon et des glandes sudoripares ; cette localisation est cohérente avec les symptômes caractéristiques de la pathologie. Enfin, CFTR est analysée : deux ensembles d'acides aminés forment un domaine capable de traverser la membrane plasmique d'une cellule ; cette donnée est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle la maladie résulterait du dysfonctionnement d'un canal ionique. De plus, certains acides aminés de cette protéine sont susceptibles de former des domaines de liaison pour des molécules intervenant dans les processus de régulation ; cette donnée est également cohérente avec l'hypothèse d'un rôle régulateur de la protéine recherchée. Enfin, l'ordre des acides aminés de cette protéine est comparé à celui de protéines d'autres espèces dont la fonction est connue. Cette comparaison permet de conclure que la protéine codée par le gène candidat est vraisemblablement impliquée dans le transport des ions de part et d'autre de la membrane plasmique des cellules. C'est donc la cohérence

de ces données physiopathologique qui donnent son sens au concept de maladie génétique. N'oublions pas enfin cette remarque : l'étude de génétique inverse suit une étude de liaison génétique et n'est donc possible que si le mode de transmission de la maladie est connu. Qu'est-ce qu'une maladie génétique alors ? C'est une maladie héréditaire dont le défaut primaire (moléculaire) a été identifié et permet d'expliquer l'ensemble des caractéristiques de niveau supérieur de la pathologie.

L'importance de la dimension héréditaire d'une maladie dans sa définition comme maladie génétique peut également être soulignée dans l'exemple de la drépanocytose. Ingram affirme :

[L'hémoglobine] est une protéine anormale qui est transmise d'une manière strictement mendélienne ; il est possible maintenant de montrer, pour la première fois, que l'effet d'une mutation dans un seul gène est un changement dans un acide aminé de la chaîne polypeptidique de l'hémoglobine de la fabrication de laquelle ce gène est responsable. (Ingram 1957, p. 326.)

C'est précisément cette identité entre le gène entendu comme facteur héréditaire et le gène compris comme séquence d'ADN qui explique l'importance de ces travaux dans l'élaboration du concept de maladie génétique. Jusqu'en 1949, la drépanocytose est considérée comme une maladie à transmission dominante et à expressivité variable (l'expressivité variable renvoie au fait que les globules rouges en forme de disque prennent la forme de faucilles uniquement quand la pression en oxygène diminue). Les généticiens supposent à cette époque qu'un seul exemplaire du gène muté est suffisant pour expliquer la fréquence des individus plus ou moins anémiques dans les familles ; le même allèle du gène s'exprime de plusieurs manières différentes. Neel, dans un article de 1949 (neel 1949), montre que la drépanocytose se transmet de manière récessive. Ses prédécesseurs se trompent parce que l'entité clinique n'est pas bien définie : le trait anémique et l'anémie falciforme ne sont pas suffisamment distingués. Neel distingue les phénotypes (trait anémique et anémie falciforme), dresse des arbres généalogiques et observe la fréquence des individus atteints et non atteints du trait anémique et de l'anémie falciforme. Ses calculs montrent que l'hypothèse d'une transmission récessive doit être préférée. Pauling explique [Pauling *et al.* 1949] qu'il est arrivé à cette même conclusion avant la publication de l'article de Neel. L'expérience de biologie moléculaire de 1949 le conduit en effet à penser que le mode de

transmission de la maladie est récessif ; les cellules des individus qui ont un trait anémique contiennent deux types d'hémoglobines, tandis que les cellules des individus sains et des individus anémiques ne contiennent qu'un seul type d'hémoglobine. Chaque type de protéine pourrait donc être traduit à partir d'allèles différents du même gène. Les recherches menées en génétique classique et en biologie moléculaire, même si elles sont menées de manière indépendante, se confirment.

Une objection pourrait être faite à la défense d'un concept de maladie génétique qui s'appuierait sur cette double dimension de transmission héréditaire et d'explication de niveau moléculaire de certaines pathologies. Qu'en est-il en effet aujourd'hui des maladies *génétiques* complexes, dont l'hérédité est mal connue, et qui sont seulement associée à des facteurs de risques spécifiques ?

<3> Les statistiques sont aveugles

L'analyse de Magnus a également le défaut de ne pas prendre en compte l'articulation entre les études statistiques portant sur les facteurs de risque génétique et les recherches moléculaires, qui, on l'a vu, sont liée à la physiopathologie. On peut le comprendre : les méthodes statistiques permettent d'identifier des gènes-P dont les activités spécifiques, au niveau moléculaire, restent inconnue. Dans le cas des maladies qui se transmettent selon les lois de Mendel, le « gène qui cause la maladie » a donc souvent eu pour commencer une valeur prédictive et instrumentale. Aujourd'hui, l'analyse systématique du génome à la recherche de corrélations entre fréquence accrue de pathologie et marqueurs SNP, ou *Genome Wide Association Study* (GWAS), est une étude d'association : on cherche à mettre en évidence une différence de fréquence allélique au niveau d'un même locus chez des individus atteints ou non de maladies communes. Comme pour le gène-P, rien n'est connu encore une fois du mode d'action spécifique de cet allèle sur le développement de la pathologie. Magnus aurait-il donc raison de séparer les approches statistique et explicative ?

Avant de répondre à cette question, soulignons d'abord une première articulation entre études statistiques et études héréditaires (ce qui d'ailleurs est cohérent avec l'articulation des dimensions héréditaire et moléculaire des maladies génétiques). Pour étudier la composante génétiques des maladies multifactorielles à hérédité complexe, dont l'apparition dépend de l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux, il est nécessaire d'en démontrer la dimension

héréditaire. Dans leur livre de référence, *Human Molecular Genetics*, Tom StraChAn et Andrew read (2004) séparent l'étude des maladies génétiques en deux groupes. Un chapitre « Identifying human disease gene » est consacré aux méthodes qui permettent de localiser les gènes de maladies mendéliennes monogéniques. Un autre chapitre, « Mapping and identifying genes conferring susceptibility to complex diseases », traite des méthodes qui permettent d'identifier les gènes de susceptibilité et de prédisposition. Or, la manière dont les auteurs présentent la différence entre les maladies mendéliennes et les maladies complexes est très instructive. Ils expliquent en effet que personne ne contesterait l'idée selon laquelle une maladie est génétique si elle suit clairement un mode de transmission mendélien, qui suppose qu'un seul gène est transmis dans une famille. Par contre, pour les traits complexes, il est nécessaire *de faire la preuve que des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement de la maladie*. Et pour cela, une recherche sur la transmission de la maladie dans les généalogies est nécessaire. Ce type de recherche a permis par exemple de distinguer deux formes différentes de la maladie d'Alzheimer : une forme familiale (FAD ou *Familial Alzheimer's Disease*) qui se transmet de manière autosomique dominante et une forme sporadique, liée à APOE e4. Trois gènes de prédisposition (PSEN1, PSEN2 et APP) confèrent un risque très élevé de développer la FAD précocement. La FAD est rare (5 %) ; la forme sporadique est la plus fréquente. Il existe alors plusieurs manières de travailler sur les maladies multifactorielles pour en calculer la composante génétique (pour une revue, cf. feingold 2005 et CaMPion 2001), mais trois étapes sont toujours nécessaires : « Montrer que la maladie est familiale, montrer que cette tendance familiale est due à des facteurs génétiques, et, enfin, identifier les gènes impliqués » (feingold 2005, p. 927). La recherche de déterminants génétiques repose donc sur les études du mode de transmission de la maladie dans les généalogies.

Finalement, l'ensemble des méthodes statistiques les plus efficaces prennent sens dans un contexte de recherche où l'hérédité est prise en compte. Les études d'agrégation familiale cherchent à savoir quelle est la prévalence de la maladie chez les apparentés par rapport à la prévalence dans la population. L'étude des jumeaux repose sur la comparaison de la concordance d'une maladie chez les jumeaux monozygotes et dizygotes. Les études de ségrégation consistent à

collecter des arbres généalogiques et à modéliser le nombre de gènes impliqués. Pour les études d'association qui ne supposent pas, nous l'avons vu, d'étude d'apparentés mais simplement de deux populations (atteint ou non atteint), une étude du sujet atteint et de ses deux parents complète l'analyse (Feingold 2005, p. 930). Dans un article récent de *Nature* (Manolio *et al.* 2009), les auteurs expliquent que les GWAS ont permis d'identifier des centaines de variations génétiques associées à des maladies ou des traits humains complexes. Cependant, ces variants expliquent seulement une petite proportion de l'héritabilité : il est donc nécessaire de trouver des stratégies de recherche qui vont au-delà des GWAS pour en rendre compte.

La seconde articulation manquée par Magnus concerne les liens entre approches statistiques et explicatives des maladies. Les études d'association sont souvent accompagnées de recherches de gènes candidats, sélectionnés sur le critère de la cohérence entre leur fonction et les caractéristiques de la pathologie étudiée. On le comprend : les difficultés de l'étude des composantes génétiques des maladies complexes sont liées aux propriétés statistiques des études (par exemple, les problèmes du seuil de signification ou du choix des populations) et à la faiblesse du risque relatif conféré par chaque allèle de susceptibilité. Il faut donc essayer de trouver par ailleurs ce qui pourrait être modifié par ces allèles dans les voies biologiques caractéristiques des différentes pathologies étudiées.

Deux exemples permettent de mieux comprendre cette stratégie. Le premier est un article de Jean Dausset sur les systèmes d'histocompatibilité et la susceptibilité aux cancers (Dausset 1968). Ayant rapporté en 1958 les antigènes d'histocompatibilité au patrimoine héréditaire des individus, Dausset cherche à expliquer pourquoi certains cancers, comme les leucémies lymphoïdes chroniques, sont très fréquents dans certaines populations et presque absents dans d'autres. Lorsqu'il met en évidence, en 1968, une association entre des différences antigéniques caractérisant des populations de souris et leur résistance ou non à un virus leucémogène, la question qu'il pose immédiatement est la suivante : comment expliquer cette association ? Dans cette étude, la présence d'allèles spécifiques du système d'histocompatibilité H-2 est liée à la tendance des souris à résister au cancer ; mais un lien n'est pas encore une explication. Les « gènes de résistance » (Dausset 1968, p. 1397) situés au locus H-2 ou à côté de ce locus pourraient expliquer cette

résistance d'une population de souris aux leucémies, mais aucune expérience ne « ne démontre directement l'intervention du locus H-2 lui-même » (*ibid.*, p. 1398). Enfin, d'après l'explication immunologique du phénomène de résistance, le concept de cause désignerait dans ce contexte une molécule qui empêcherait le virus de pénétrer dans la cellule. Mais la mise en évidence d'un rôle des produits des gènes de résistance dans les phénomènes de reconnaissance de l'antigène ou de pénétration du virus dans la cellule est, à cette époque, hors de portée des chercheurs. Cette expérience ne met donc en évidence qu'une corrélation entre certains allèles et une fréquence diminuée de contamination par le virus ; elle ne démontre pas de causalité. Par contre, elle montre bien que les recherches statistiques prennent sens dans le contexte de tentatives d'explication qui concernent les effets des gènes sur les processus pathologiques.

Le second exemple est plus contemporain. Les difficultés rencontrées dans le cadre des études statistiques ont conduit les chercheurs à progresser dans la mise en évidence de relations plus adéquates entre des phénotypes mieux décrits et individués et des facteurs génétiques candidats au statut de cause. Dominique Campion rappelle que les analyses de liaison, qui reposent sur la connaissance du mode de transmission d'une maladie, sont le plus souvent inadaptées pour l'étude des maladies complexes. Les études d'association, quant à elles, « trouvent l'essentiel de leur intérêt lorsqu'elles s'appliquent à des "gènes candidats" » (CaMPion 2001, p. 1139). Il affirme alors qu'un gène intervient toujours dans une voie biologique qu'il contribue à modifier. Selon lui, « pendant longtemps, il a été admis plus ou moins implicitement que maladies mendéliennes et multigéniques concernaient deux types de caractères biologiques radicalement différents » (*ibid.*, p. 1144). En réalité, dans les deux cas les gènes interviennent en modifiant des voies biologiques. Dans le cas des maladies monogéniques, la mutation d'un seul gène entraîne une perturbation majeure de la voie, qui a des conséquences fonctionnelles importantes. Dans le cas des maladies multigéniques, les modifications ne sont pas aussi sévères, mais les effets de plusieurs facteurs de risque impliqués dans une même voie biologique peuvent s'accumuler jusqu'à ce qu'un seuil soit dépassé, ce qui correspond à l'apparition de la pathologie. Quelle est donc la stratégie pour identifier de bons gènes

candidats ? C'est d'identifier, d'abord, les voies biologiques impliquées dans l'apparition d'une pathologie.

Cette analyse éclaire pourquoi le « réexamen » de la maladie de Huntington effectué par Magnus n'est pas si étonnant qu'il le prétend. Cette maladie est liée à une répétition caractéristique de codons CAG dans une portion du chromosome 4. Or, on a montré qu'il est difficile de prédire si les individus qui ont entre 30 et 40 répétitions seront ou non malades. Cette difficulté est perturbante si l'on considère que « le gène de la maladie de Huntington » fonctionne à la manière du « tout ou rien ». Mais si l'on admet que la maladie résulte de la perturbation d'une voie biologique et que les effets des mutations du gène sont quantitatifs, on comprend mieux pourquoi elle fonctionne par effets de seuil. L'expressivité variable des maladies monogéniques, comme la sévérité des symptômes ou leur moment d'apparition, est également mieux expliquée par la définition de seuils qui correspondraient aux interactions de la protéine avec les autres variables impliquées dans la voie biologique. On peut se référer à cette citation du grand généticien Victor McKuzic : « L'identification moléculaire a révélé l'occurrence fréquente de "plusieurs à partir d'un" (des phénotypes multiples à partir de différentes mutations du même gène) et de "un à partir de plusieurs" (un même phénotype à partir de mutations dans deux ou plusieurs gènes). Les principes fondamentaux de la génétique clinique sont la pléiotropie, l'hétérogénéité génétique et la variation. » Pour la mucoviscidose, on recense ainsi plusieurs variants différents associées au développement de la maladie et dont les effets sont plus ou moins délétères (136 par exemple pour CFTR). La thalassémie est liée à des mutations de plusieurs gènes différents.

Pour définir les voies biologiques perturbées dans le contexte des maladies génétiques, la mise en évidence de sous-entités mendéliennes et l'utilisation de phénotypes intermédiaires sont des étapes souvent nécessaires. C'est le cas par exemple de maladies telles que la schizophrénie, où les difficultés à reproduire les études de liaison et d'association ont conduit les chercheurs à identifier des phénotypes intermédiaires associés à un déterminisme génétique plus lisible. Par exemple, CaMPion (2001) évoque les troubles des mouvements de poursuite oculaire lents et les troubles du filtrage sensoriel, deux endophénotypes associés à la schizophrénie. L'équipe de Maziade (Maziade *et al.* 2003) fait référence à des phénotypes « dimensionnels »

(des agrégats de symptômes) ou des phénotypes neurocognitifs associés à la maladie et génétiquement moins complexes. Finalement, ce sont ici les études génétiques qui, par leur difficulté, orientent les chercheurs vers des nosographies différentes : la « schizophrénie » tend de plus en plus à être ramenée à des étiologies différentes tandis que ses frontières avec les désordres bipolaires se troublent.

Pour autant, est-il justifié de considérer ces maladies multifactorielles comme des maladies « génétiques » ? Il ne me semble pas qu'en se penchant sur la génétique des maladies complexes les chercheurs visent à démontrer que l'asthme ou les troubles bipolaires sont des maladies génétiques. Par contre, ils utilisent des stratégies de recherche qui leur permettent de mieux comprendre les facteurs génétiques impliqués dans ces maladies. Quel en est l'intérêt ? Mieux comprendre le développement physiopathologique de la maladie et identifier des pistes thérapeutiques en fonction d'une meilleure compréhension des interactions entre gènes et environnement. Parfois, les études génétiques ont également un intérêt d'ordre diagnostic : le variant HLA-B27 sert ainsi à diagnostiquer la spondylarthrite ankylosante.

<4> Le choix de la génétique

Revenons une dernière fois à la question de savoir pourquoi, parmi toutes les causes possibles des maladies, les causes génétiques sont parfois privilégiées. Magnus termine son article sur l'idée suivante : les réponses épistémologiques à cette question sont insuffisantes. Reste donc à examiner l'usage du concept de maladie génétique. Il explique alors :

étiqueter une maladie comme génétique revient à reconnaître implicitement que, pour cette maladie, la compréhension et les thérapies seront mieux servies par une recherche au niveau génétique. En d'autres termes, le cœur des classifications conceptuelles est un ensemble d'engagements concernant la meilleure façon d'allouer les ressources ainsi que la meilleure façon de pratiquer la science et la médecine. (Magnus 2004, p. 240.)

Or, selon Magnus, nous manquons cruellement d'arguments empiriques justifiant le financement de recherches génétiques. Par contre, cette remarque amène à la nécessité d'identifier les valeurs extérieures à la science qui conduiraient à privilégier ce type de recherches.

Pour préciser cette critique, j'aimerais reprendre l'analyse proposée par KitCher (2000) sur les raisons qui amènent à privilégier, en biologie et en médecine, le déterminisme génétique, alors même que l'on reconnaît une influence de l'environnement sur le développement et les comportements des humains. Cet article est une réponse à Richard Lewontin qui a « fait le diagnostic des erreurs qui ont séduit des érudits influents et leurs lecteurs à croire des slogans populaires sur les gènes et la destinée » (*ibid.*, p. 283). Lewontin (1992) critique la conception populaire du déterminisme génétique en montrant qu'elle ignore l'interaction entre les facteurs génétiques et non génétiques. C'est la raison pour laquelle l'extension de la catégorie de maladie génétique est socialement dangereuse : elle conduit à s'imaginer que ce qui est « génétique » est « inévitable » et, de proche en proche, conduit à considérer que la seule solution aux problèmes « génétiques » serait la sélection des individus sur des critères génétiques. Pour Lewontin, cette conception populaire a une source plus profonde : la biologie devrait, au moins en partie, être conceptualisée autrement. Dans la lignée de Lewontin, Susan Oyama par exemple défend la thèse selon laquelle les oppositions à partir desquelles les biologistes travaillent, par exemple les oppositions entre inné et acquis, ou entre gène et environnement, ne sont pas pertinentes (OyaMa 1985). Porter son attention sur le gène comme un facteur causal n'est qu'une abstraction de situations causales complexes qui donne injustement la priorité à certains déterminants du phénotype. Or, Kitcher entreprend de montrer que la conception interactionniste, qui sépare les gènes et l'environnement, ne doit pas pour autant être rejetée. Il affirme :

Le déterminisme génétique persiste non en raison d'une erreur subtile dans les idées conventionnelles concernant le caractère général de la causalité biologique, mais parce que les scientifiques qui étudient des traits compliqués dans des organismes complexes ont tendance à appliquer incorrectement des conceptions générales correctes. (KitCher 2000, p. 284.)

Il défend alors une conception « démocratique » des causes environnementales et génétiques et explique pourquoi, en fait, les causes génétiques sont privilégiées par les scientifiques.

Pour démontrer sa thèse, Kitcher analyse un concept couramment utilisé en biologie, celui de norme de réaction. La stratégie qui sous-tend les recherches du déterminisme génétique de traits biologiques « commence par isoler certaines propriétés des organismes pour explorer

leur impact causal, en considérant le phénotype comme le produit des contributions de séquences d'ADN d'un certain type d'un côté, et de *tout le reste* de l'autre. Elle continue en se demandant comment le phénotype varie quand les séquences d'ADN sont tenues constantes et quand les autres facteurs (la constitution cytoplasmique du zygote, les molécules qui passent à travers la membrane plasmique, etc.) changent » (*ibid.*, p. 285). La norme de réaction du génotype est la représentation graphique de cette stratégie : le déterminisme génétique d'un phénotype est alors défini comme sa relative invariance, étant donné un seul génotype dans tous les environnements. Selon les opposants de la thèse interactionniste, les présupposés qui permettent de construire des normes de réaction, par exemple la distinction entre génotype et phénotype, doivent être repensés. Pourtant, Kitcher s'attache à montrer dans cet article que cet outil est scientifiquement valide. Il est légitime d'isoler certains facteurs causaux en les tenant constants pour chercher comment l'effet varie lorsque les autres facteurs sont modifiés.

Mais si cet outil est scientifiquement valide, il est cependant mal utilisé par les scientifiques. L'interactionnisme reconnaît en effet qu'il y a plusieurs causes impliquées dans le développement. Kitcher défend ainsi le principe de « démocratie causale », selon lequel il serait tout aussi justifié scientifiquement de proposer une analyse causale d'un facteur environnemental particulier en observant ce qui se passe lorsque le génotype est modifié : « Le principe de démocratie n'accorde aucun privilège particulier aux représentations qui mettent les gènes au premier plan » (Kitcher 2000, p. 290). Pourquoi, dès lors, les causes génétiques sont-elles, de fait, mises au premier plan par les biologistes ?

La première raison invoquée par Kitcher est pragmatique : les chercheurs croient que les nouvelles technologies issues de la biologie moléculaire peuvent améliorer leur compréhension de certaines maladies et de certains comportements. Il explique ainsi que la génétique du comportement est porteuse de promesses, puisqu'il devrait être possible d'utiliser les techniques de séquençage de l'ADN pour identifier des allèles partagés par différents individus d'une population. Dans ce cas, si les facteurs environnementaux causalement pertinents étaient identifiés, ce qui constitue le plus grand problème de ce type d'étude, il serait possible d'étudier la variation des phénotypes en fonction d'un génotype tenu constant quand les facteurs

environnementaux changent. Dans le domaine médical, il prend l'exemple des recherches sur l'alcoolisme et l'addiction, et explique les raisons pour lesquelles les scientifiques tentent d'identifier les causes génétiques :

Ils commencent avec les causes génétiques, non parce qu'ils sont convaincus qu'elles sont les plus importantes (que les normes de réaction de certains génotypes « d'addiction » seraient presque plates), mais parce qu'ils veulent démêler la neurochimie et qu'ils considèrent que l'étude des génotypes est un fil directeur dans l'écheveau. (*Ibid.*, p. 295.)

Et c'est en un sens ce qui se passe, puisque ce type de stratégie permet d'identifier des entités nosologiques différentes pour une pathologie considérée auparavant comme une. Elle permet de mieux comprendre les modes de transmission de ces traits dans les familles et les éventuelles interactions géniques. La compréhension des pathologies est donc améliorée. Dans le cas évoqué par Kitcher, les chercheurs espèrent que la méthode de génétique inverse et la connaissance de la séquence d'ADN permettront de comprendre les changements moléculaires qui s'opèrent dans le cerveau. Ils pensent comprendre les détails moléculaires des interactions qui s'effectuent entre l'organisme et l'environnement et qui diffèrent entre les personnes dépendantes et les personnes non dépendantes. Ici, il n'est donc pas nécessaire de supposer une déformation sociale de la science qui s'appuierait sur des normes valorisées socialement pour justifier l'importance accordée aux recherches des déterminants génétiques des maladies.

Mais, selon Kitcher, on peut penser qu'une étude des normes de réaction des « allèles de la violence » serait encouragée socialement pour des raisons qui ne seraient pas scientifiques ou médicales. D'après le principe de démocratie causale, il serait possible de mener une étude où l'environnement serait tenu constant et où la variation des phénotypes serait observée en fonction de ce facteur causal. Dans ce cas, selon Kitcher, on pourrait voir que pour un même génotype, le phénotype varie selon les environnements et en conclure que l'environnement est un facteur causal du comportement violent. Selon Kitcher :

Dans une société qui tourne constamment et cyniquement le dos aux programmes qui pourraient aider les malchanceux et qui considère les impôts comme une forme de vol plutôt que comme des moyens nécessaires pour la coopération sociale, la recherche que j'ai ébauchée n'a pas d'intérêt évident. (*Ibid.*, p. 296.)

Au contraire, les études qui espèrent montrer qu'en gardant le génotype constant et en faisant varier les environnements, le phénotype ne varie pas (la norme de réaction est plate ou presque plate) ont plus de chance d'être financées. Dans ce cas, dépister ce génotype chez un individu permettrait alors d'affirmer qu'il a une prédisposition au comportement violent. Ce type d'études renforcerait donc l'idée que les solutions sociales sont sans espoir : si un individu est prédisposé à la violence, il y a peu de chances que l'école par exemple lui permette d'échapper à ce déterminisme. Ce qui est génétique est considéré comme inévitable, alors même que tous les scientifiques s'accordent pour reconnaître qu'aucun trait n'est déterminé par les seuls gènes.

Cette manière de penser fait l'objet de nombreuses critiques depuis les années 1990. Le concept de « généticisation » est alors introduit comme une critique de l'extension d'une vision génétique de l'homme accompagnant les découvertes scientifiques. Abby LiPPMan (1991) et Hentzen have (2001) désignent ainsi un processus qui touche la médecine et la société. Il consiste en une redéfinition des individus selon leurs gènes, le choix d'un nouveau langage pour décrire, interpréter et comprendre la vie humaine, et une explication des différences individuelles par des différences génétiques. La généticisation est déterministe et réductionniste. Quelles en sont les conséquences sur le concept de maladie génétique ?

Premièrement, en médecine, l'extension de la catégorie de maladie génétique conduit à une perte de spécificité de l'adjectif « génétique ». Mais si toutes les maladies sont considérées comme génétiques, alors le concept de maladie génétique ne peut plus avoir de sens nosographique. Ainsi, si la notion de terrain génétique peut avoir un sens, elle ne doit pas conduire à faire de toute maladie une « maladie génétique » au prétexte que des allèles sont associés à une plus grande susceptibilité à cette maladie.

Deuxièmement, la généticisation a des conséquences sur l'approche instrumentale des causes. En effet, dire de X qu'il est génétique, c'est, selon la critique de la généticisation, abandonner toute politique publique visant à améliorer les conditions environnementales, puisque « génétique » équivaut à « inévitable ». En même temps, considérer une maladie comme génétique, c'est aussi penser que la prise en charge la plus facile se situerait au niveau génétique. Mais quelle est donc la prise

en charge la plus commune pour les maladies génétiques ? La sélection des naissances à partir de tests génétiques. On ne peut alors qu'être soucieux des conséquences possibles de ce processus. En effet, l'extension du concept de maladie génétique conduirait à une extension de pratiques sur lesquelles pèse un soupçon d'eugénisme. Dans les débats actuels, l'argument de la pente glissante est fréquemment invoqué pour souligner le danger de l'extension des pratiques de diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans le contexte de prédispositions génétiques. Par exemple, autoriser de tels diagnostics pour des maladies à révélation tardive et dont la probabilité d'apparition n'est pas égale à 1, comme les cancers du sein et des ovaires dits héréditaires ouvrirait selon certains la voie à la sélection des naissances sur des critères beaucoup plus triviaux. Il y a donc, de ce point de vue, un véritable enjeu à bien délimiter le concept de maladie génétique.

<5> Conclusion

Trois critères fonctionnent donc ensemble pour définir une maladie comme génétique. Le premier concerne la causalité spécifique qui permet de comprendre le développement de la pathologie. Un gène est dans ce contexte une unité d'explication d'une modification spécifique d'une voie biologique importante dans le cadre d'une pathologie. Le second critère est le lien entre ces explications et la dimension héréditaire des maladies, approchée dans le cadre d'études statistiques. Le dernier critère est la perspective d'une prise en charge médicale préventive ou curative compatible avec des impératifs éthiques. L'articulation de ces critères pourrait alimenter alors de manière pertinente les réflexions sur le concept de maladie. Par exemple, l'homosexualité est retirée du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) en 1973. Mais on peut poser la question suivante : si les pratiques homosexuelles avaient été corrélées à un ensemble de facteurs génétiques à cette époque, auraient-elles ainsi été retirées de la liste des désordres mentaux ?

<Références bibliographiques>

C

Campion D. (2001), « Dissection génétique des maladies à hérédité complexe », *Médecine/ sciences*, 17 : 1139-1148.

D

Dausset J. (1968), « Les systèmes d'histocompatibilité et la susceptibilité au cancer », *La Presse médicale*, 76(28) : 1397-1400.

F

Feingold J. (2005), « Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien », *Médecine/ sciences*, 11(21) : 927-933.

Feldman D. & tauber A. (1997), "Sickle cell anemia : reexamining the first molecular disease", *Bulletin of the History of Medicine*, 71(4) : 623-650.

G

gannett L. (1999), "What's in a Cause ? The Pragmatic Dimensions of Genetic Explanations", *Biology and Philosophy*, 14 : 349-374.

Gifford F. (1990), "Genetic traits", *Biology and philosophy*, 5(3) : 327-347.

H

Hesslow G. (1984), "What is a genetic disease ? On the relative importance of causes", in L. Nordenfelt & B.I.B. Lindahl (eds.), *Health, Disease and Causal Explanation in Medicine*, Reidel : 183-193.

Hull R. (1979), "Why Genetic Disease ?", in Capron *et al.* (eds.), *Genetic Counseling : Facts, Values and Norms*, Alan R. Liss : 57-69. I

ingram V.M. (1957), "Gene mutations in human haemoglobin : the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin", *Nature*, 180 : 326-328. ingram V.M. & Stretton

A.O. (1959), "Genetic basis of the thalassemia diseases", *Nature*, 184 : 1903-1909.

K

Kitcher P. (1994), "Who's afraid of the human Genome Project", in D.L. Hull & M. Ruse (eds.), *The Philosophy of biology*, Oxford University Press, 1998 : 522-535.

Kitcher P. (2000), "Battling the undead. How (and how not) to resist genetic determinism", in P. Kitcher, *In Mendel's mirror. Philosophical reflections on biology*, Oxford University Press, 2003 : 283-300.

L

lambert G. (2009), *Vérole, cancer & Cie. La société des maladies*, Seuil.

Lewontin R. (1992), *Biology as Ideology. The doctrine of DNA*, Richard Harper Perennial.

Lippman A. (1991), "Prenatal genetic testing and screening : constructing needs and reinforcing inequities", *American Journal of Law and Medicine*, 17 : 15-50.

M

Magnus D. (2004), "The Concept of Genetic Disease", in A. Caplan, J. McCartney & D. Sisti (eds.), *Health, Disease, and Illness*, Georgetown University Press : 233-242.

manolio t.a., Collins F.s., Cox n.J., goldstein D.b. & HindorfF l.a. (2009), "Finding the missing heritability of complex diseases", *Nature*, 461 : 747-753.

maziaDe m., merette m., CHagnon Y.-C. & roY m.-C. (2003), « Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire », *Médecine/ sciences*, 19(10) : 960-966. moss L. (2004), *What genes can't do*, MIT Press.

N

neel J.V. (1949), "The inheritance of sickle cell anemia", *Science*, 110 : 64-66.

O

OYama S. (1985), *The Ontogeny of information. Developmental system and evolution*, Cambridge University Press.

P

pauling l., itano H.a., Singer s.J. & wells I.C. (1949), "Sickle cell anemia, a molecular disease", *Science*, 110 : 543-548.

R

RiorDan J.r., rommens J.m., Kerem b., alon n., rozmaHel r. & grzelCaK z. (1989), "Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterization of complementary Dna", *Science*, 245 : 1066-1073. S

sober E. (2001), "The meaning of genetic causation", in A. Buchanan, D. Brock, N. Daniels & D. Wikler, *From chance to choice. Genetics and justice*, Cambridge University Press : 347-370. SterelnY K. & KitCHer P. (1988), "The Return of the Gene", *The Journal of Philosophy*, 85 : 339-361.

StraCHan t. & reaD a.p. (2004), *Human Molecular Genetics 3*, Garland Science.

T

ten Have H.A.M.J. (2001), "Genetics and culture : the geneticization thesis", *Medicine, Health care and philosophy*, 4 : 295-304.

Tsui l.-C., buCHwald m., barKer D., braman J.C. & Knowlton R. (1985), "Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic Dna marker", *Science*, 230 : 1054-1057.

<Notice biographique>

Catherine Dekeuwer est maître de conférences à la faculté de philosophie de l'Université Jean Moulin Lyon 3 et chercheur associé au Centre de recherche Sens, éthique et société (UMR 8137, Université Paris Descartes). Travaux en relation avec le thème développé dans « Définir la maladie génétique » : « Liberté de choix et destins individuels. Examen des concepts et des problèmes éthiques impliqués par la médecine prédictive », thèse de doctorat de l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, 2006 ; « Sur quelques raisons historiques de l'ambiguïté de prédire en médecine prédictive », in Ilario Rossi (dir.), *Prédire et prévoir la maladie. De la divination au pronostic*, Aux Lieux d'Être, 2007 ; « Imaginaire de la santé parfaite et idéologie génétique », *Diagonale-Phi*, n° 3, 2009 ; « Maladies d'Alzheimer, génétique et concepts d'autonomie », in N. Kopp, C. Thomas-Antérion, M.-P. Réthy, J.-P. Pierron, *Alzheimer : autonomie, pensée et volonté*, Belles lettres, 2010.

Catherine Dekeuwer, « Définir la maladie génétique », in Gérard Lambert et Marc Silberstein (dir.), *Matière première. Revue d'épistémologie* [en ligne]. Nouvelle série, N° 1/2010 : *Épistémologie de la médecine et de la santé*, Éditions Matériologiques. Mis en ligne le xx septembre 2010. URL : www.materiologiques.com