

Esquisse d'une théorie génétique mécaniste de la maladie

Le concept de maladie génétique a considérablement évolué ces trente dernières années¹. Alors qu'il désignait initialement un groupe restreint de maladies rares, héréditaires et monogéniques, il s'applique à présent à des maladies communes, sporadiques et polygéniques. Cet élargissement du concept de maladie génétique a amené certains auteurs de la littérature biomédicale² à affirmer que toute maladie peut être considérée comme génétique. Cette affirmation a reçu une interprétation interactionniste et une interprétation gène centriste, toutes deux vivement critiquées par les philosophes.

L'interprétation interactionniste consiste à affirmer que toute maladie peut être considérée comme génétique dans la mesure où des facteurs génétiques interviennent dans toute explication causale de la maladie, sans pour autant exclure l'intervention de facteurs non génétiques. Toute maladie serait génétique autant qu'elle est environnementale, ce qui est probablement scientifiquement juste mais peu fécond du point de vue de l'explication causale de la maladie. L'interprétation gène centriste, quant à elle, affirme que toute maladie est génétique parce que les gènes sont la cause la plus importante dans une explication causale de la maladie. Dans la mesure où il a été démontré à maintes reprises^{3,4} que le gène centrisme est à la fois injustifié du point de vue scientifique et discutabile du point de vue éthique, cette interprétation a été considérablement critiquée.

Au regard de ces deux interprétations, il semble que l'affirmation selon laquelle toute maladie peut être considérée comme génétique, est inéluctablement vouée à l'échec et constitue un abus de langage regrettable et une expansion malvenue de la génétique médicale. Notre objectif ici sera de démontrer qu'en dépit de ces critiques et à condition de bien vouloir cesser de mesurer l'influence respective des gènes et de l'environnement dans l'explication causale de la maladie, c'est à dire à condition de se débarrasser au moins provisoirement du problème de la sélection causale, il est possible de donner une interprétation pertinente de l'affirmation « toute maladie est génétique ».

Notre intention n'est pas ici de révoquer la critique du gène centrisme. Le rejet du gène centrisme était nécessaire avant que le Projet Génome Humain ne donne ses premiers résultats, à un moment où nombreux ont espéré que le séquençage permettrait d'expliquer par les gènes la totalité des maladies humaines⁵. Les premiers résultats du Projet Génome Humain ont cependant obligé les derniers défenseurs du gène centrisme à réévaluer leur position, tant les résultats étaient porteurs de confusion sur la façon dont les gènes étaient impliqués dans les maladies. L'information génétique semblait bien omniprésente mais également incroyablement plus complexe qu'on ne l'avait

¹ MELENDRO-OLIVIER S., "Shifting concepts of genetic disease", *Science studies*, 2004, vol 17, 1: 20-33

² KHOURY M.J., "Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease", *Genetics in Medicine*, 2003: 4(5), 261-268

³ MAGNUS D., "The concept of genetic disease", in CAPLAN A.L., McCARTHNEY J.J., SISTI D.A. (eds), *Health, disease and illness*, Georgetown University Press, Washington D.C., 2004

⁴ SMITH K.C., "Towards an adequate account of genetic disease", in KINCAID H. and McKITRICK J.M., *Establishing Medical realities*, Springer, 2007, 83-100

⁵ COLLINS F.S., GREEN E.D., GUTTMACHER A.E., and GUYER M.S., "A vision for the future of genomics research", *Nature*, 2003, vol 422, 835-847

imaginée. Dix ans après ces premiers résultats, le gène centrisme n'est plus de mise et n'est plus la question centrale des chercheurs en génétique médicale. En revanche, après dix ans d'interprétation des données post génomiques, apparaissent peu à peu dans chaque classe de maladies des articles qui cherchent à faire la synthèse de ces informations génétiques. Ces synthèses s'appuient essentiellement sur l'identification de mécanismes génétiques communs à une classe de maladies, mécanismes qui permettent de donner une explication génétique unifiée de cette classe de maladie, sans nier l'existence et l'importance des facteurs environnementaux.

Un exemple en particulier a retenu notre attention : il s'agit de la théorie génétique des maladies infectieuses telle qu'elle a été développée par un petit groupe de chercheurs français affiliés au laboratoire de génétique des maladies infectieuses de l'hôpital Necker à Paris⁶. Cette théorie génétique de la maladie est née pour expliquer un problème que la théorie microbienne était impuissante à résoudre, à savoir la variabilité clinique interindividuelle. Comment expliquer que sur cent individus infectés par le virus de la grippe, seuls dix d'entre eux développeront les symptômes cliniques de la grippe ? En identifiant quatre mécanismes génétiques communs aux maladies infectieuses, c'est cette question que les auteurs de la théorie génétique des maladies infectieuses prétendent résoudre. Cette théorie génétique mécaniste permet ainsi de comprendre les maladies infectieuses comme des parties d'un continuum de mécanismes génétiques et de donner une explication de la variabilité clinique interindividuelle dans la maladie infectieuse. Toute maladie infectieuse serait donc génétique, non pas parce que les gènes jouent un rôle plus central que les facteurs environnementaux dans l'explication causale des maladies infectieuses, mais parce qu'il y a des mécanismes génétiques communs aux différentes maladies infectieuses. Ainsi comprise, l'affirmation selon laquelle toute maladie peut être considérée comme génétique n'est pas l'affirmation d'un gène centrisme suranné, mais bien la construction d'un interactionnisme signifiant et non trivial, c'est à dire d'un interactionnisme mécaniste.

C'est cette interprétation mécaniste de l'affirmation « toute maladie peut être considérée comme génétique » que nous voudrions défendre ici, en montrant que si une telle interprétation mécaniste peut s'appliquer à une classe de maladies, il n'y a pas de raisons pour qu'elle ne puisse s'appliquer à la maladie en général. Autrement dit, à travers l'exemple de la théorie génétique des maladies infectieuses comme théorie mécaniste d'une classe de maladie, notre objectif sera de formuler quelques hypothèses quant aux conditions et aux fondements d'une théorie génétique mécaniste de la maladie en général.

Pour ce faire, nous procéderons en trois temps. Il s'agira d'abord de présenter la théorie génétique des maladies infectieuses et de montrer comment les quatre mécanismes communs invoqués par les auteurs de cette théorie permettent une explication génétique unifiée de la variabilité clinique interindividuelle dans les maladies infectieuses. Dans un deuxième temps, nous évaluerons la qualité de cette explication mécaniste de la théorie génétique des maladies infectieuses afin d'esquisser par contraste ce que serait une théorie génétique mécaniste idéale de cette classe de

⁶ CASANOVA J.L. and ABEL P., EMBO J., "Human genetics of infectious diseases: a unified theory", *European Molecular Biology Organization Journal*, 2007, vol 26 (4), 915-922

maladies. Enfin, dans une dernière partie, nous chercherons à déterminer par analogie les conditions épistémologiques d'une théorie génétique mécaniste de la maladie en général : pour quels types de mécanismes génétiques communs serait-il possible d'esquisser une théorie génétique de la maladie ? (965 mots)