

Sur les PARADOXES EPISTEMIQUES DE LA « GENE-ETHIQUE »

Magali Roux-Rouquié (juin 2002)

La notion de gène : le gène *n'est pas un objet, c'est un concept.*

En déduisant l'existence d'éléments séparables porteurs de caractères héréditaires, Mendel suggère la notion fondamentale de la *discontinuité du patrimoine génétique*, réalisant ainsi une avancée majeure dans le sens d'une objectivation du vivant. Par ces résultats, Mendel fragmente, morcelle, démonte le phénomène de l'hérédité. Il introduit le point de vue particulière, atomique. Au lieu de penser race ou individu, il pense caractère.

En 1902, Archibald Garrod, étudiant une maladie humaine, l'acalptonurie, fondait le concept d'erreur métabolique et a l'intuition géniale selon laquelle les gènes commandent la structure des enzymes qui catalysent les traits génétiques. En 1909, Wilhem Johannsen. Introduisait formellement le concept de *gène*.

Avec la théorie chromosomique de Morgan, les propriétés qui définissent le gène dans son rôle explicatif sont à la fois sa position sur le chromosome et la fonction identifiée par le caractère phénotypique résultant. La *génétique* se définit alors comme l'étude des règles de différenciation des caractères transmis à travers les générations successives à partir d'une typologie des différents allèles disponibles, c'est-à-dire des différentes variantes d'un même gène.

Le gène mendélien devient une structure élémentaire présumée du chromosome à laquelle il est possible de rattacher des caractères observables suffisamment discrets et sujets à répartition différentielle (ségrégation et assortiment). De ce point de vue, les gènes mendéliens constituent des entités théoriques. Ultérieurement, le gène moléculaire se caractérise de façon opératoire par l'identification d'unités chimiques qui fournissent par combinaison le code de fabrication des éléments de la morphogénèse et des processus physiologiques.

Dès lors, les développements successifs ont visé la mise en correspondance de termes prétendument parallèles dans leurs visées explicatives et qui relevaient d'une part de la génétique mendélienne ou phénoménologie ou phénotype, de termes structuraux relevant de la génétique moléculaire ou structurale ou génotype, expliquer systématiquement les gènes mendéliens en termes moléculaires, mettre en correspondance les phénomènes mendéliens avec des séquences sur les chromosomes, les gènes moléculaires.

En fait, ce qu'on constate aujourd'hui c'est que la notion de gène moléculaire se dissout dans celle des enchaînements de processus biochimiques codant pour les opérations physiologiques, biosynthétiques ou régulatrices ; ou qui correspondent corrélativement à ces deux modalités. En fait, rien n'est plus inerte qu'une séquence d'ADN, incapable de se reproduire. De façon un peu provocatrice on pourrait dire, ce n'est pas l'ADN qui produit les

protéines mais les protéines qui produisent l'ADN!!! Ceci vise à établir des filières complètes d'ordre biochimique en recomposant les innombrables alternatives de structures et de processus ; ce qui est notre tâche aujourd'hui.

Cette évolution traduit un renouveau dans la conception de la biologie engagée dans l'ère de la post-génomique avec pour ambition d'intégrer les données du séquençage et de comprendre les processus vitaux dans leur ordre. Toutefois, ce constat ne mobilise encore qu'une minorité au sein de la communauté des biologistes.

En effet, cette acception plus large de la notion de gène qui substitue des réseaux moléculaires fonctionnels complexes au gène particulière n'apparaît pas encore dans la pratique médiatisée de la biologie placée sous les feux aveuglants des médias.

Il faut remonter en 1956 pour trouver l'origine d'un premier succès dans la mise en correspondance directe du phénotype et du génotype avec les travaux de Ingram qui découvre les causes d'une anémie héréditaire, la drépanocytose, due à une mutation unique dans le gène correspondant.

Ces découvertes et toutes celles de même nature qui allaient suivre –à partir du début des années 1980- confèrent au gène une réalité physique ; on peut le définir comme un fragment d'ADN avec un commencement et une fin. Ce fragment constitue un message qui est inscrit dans la suite des bases dont il est constitué, il code pour une protéine, l'information circule de l'ADN à la protéine et ne remonte pas la pente, à un gène va correspondre une protéine ou plus exactement un polypeptide.

Ainsi, le décor est planté et on peut assurer qu'il l'est solidement.

Quelles conséquences a cette acception aujourd'hui ?

Parmi les nombreux sujets qui relève de la bio-éthique (diagnostic préimplantatoire, clonage thérapeutique, recherche sur l'embryon, cellules souches, etc.), j'ai retenu celui qu'il est convenu de désigner par « brevetabilité du vivant » pour pointer les paradoxes épistémiques sur lesquels se développe le débat éthique, éclairant cette réflexion de la maxime de Pascal « *Travailler à bien penser (l'épistémologie), voilà la source de la morale (l'éthique)* », et en laissant à chacun le soin de conclure.

Travailler à bien penser, voilà la source de la morale : *les paradoxes épistémiques de la « gène-éthique »*

La nécessité de valorisation des investissements réalisés pour le séquençage des génomes exerce une très forte pression en faveur de la brevetabilité des gènes, qu'ils soient humains, animaux ou végétaux.

L'office américain des brevets, et à sa suite, l'office européen assimile les séquences génétiques humaines à de simples molécules. Cette conception est combattue, en France, dans le cadre d'un rapport réalisé par l'office parlementaire des choix technologiques dont l'auteur, Alain Claeys, soutient une tout autre conception du gène en justifiant son opposition à la brevetabilité du génome par le fait que, je cite, « *le gène humain porte inscrit dans sa séquence des déterminants élémentaires mais fondamentaux de l'être humain* ». Pour ce qui me concerne, je serais assez tentée de demander « *lesquels ?* », et continue : « *Permettre de*

breveter ces gènes (...) c'est fragiliser la règle qui met le corps humain hors commerce » pour proposer d' » « instaurer une exception du vivant et d'inscrire dans le texte de la CBE (convention pour la délivrance des brevets européens) le fait que les séquences génétiques humaines ne sont pas brevetables en temps que telles ».

Actuellement, à l'issue de dix ans de débats, la directive européenne 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques établit dans le premier alinéa de son article 5, que : "*Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables*". Ces dispositions sont fortement contredites par l'alinéa suivant qui stipule que : "*Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.*"

La France qui n'a pas transposé cette directive dans son droit national alors que l'échéance était fixée au 31 juillet 2000, est désormais hors la loi au regard des instances européennes.

Pour contourner le difficile débat sur la notion de gène, elle se jette à corps perdu dans d'autres difficultés en revendiquant d'articuler la brevetabilité d'une séquence d'ADN sur l'identification de sa **fonction**. "*Une fois que la fonction est caractérisée, l'essentiel du travail d'invention est fait et le passage à la mise au point d'un médicament nouveau s'en déduit, même si celle-ci peut être longue*"¹ ; la Commission européenne a été saisie en ce sens d'une demande d'interprétation de la directive.

Interprétation qui devra aller bien au-delà des considérations juridiques, voire éthiques que l'on présente habituellement lorsque la brevetabilité de gènes ou de séquences d'ADN est en question, puisque la caractéristique fondamentale à identifier et à *protéger* n'est plus un objet ou une façon de faire, mais une *fonction*.

La fonction est un concept qui exprime une action non erratique en vue d'un but présumé identifiable un but (ou un système de buts éventuellement évolutif), et qui implique la reconnaissance des contextes dans lesquels s'exerce cette fonction ainsi que l'hypothèse de quelque organe (machine, processeur ou boîte noire) susceptible de l'exercer.

Concept complexe qui ne permet pas souvent une réduction simpliste aux schémas linéaires du type «*tout organe a une fonction et une seule et réciproquement*» qui légitimaient la brevetabilité de nombreuses machines.

Cette complexité incite à élargir le champ de l'interprétation que les experts doivent proposer aux politiques, les considérations épistémiques (*Quel est le sens des concepts que nous utilisons... ou brevetons ?*) devant ici précéder et éclairer les considérations juridiques et éthiques habituelles.

Un bref examen des usages du concept de fonction dans les pratiques scientifiques de la biologie révèle pourtant une relative inattention à sa complexité. On s'intéresse plus volontiers au statut ontologique de l'organe ou de l'objet considéré (quelle est sa substance ? de quoi est il fait ?) qu'à son statut phénoménologique pour l'observateur qui le décrit (*que*

¹ Intervention du ministre français de la recherche au G8 élargi consacré à la bioéthique.

fait-il ? dans quel contexte ? à quelle fin ?). L'expérience modélisatrice de la mécanique classique, construite sur les quatre préceptes cartésiens sert encore souvent de référence épistémique à la modélisation en biologie : "Il suffit de modéliser l'organe (ou le gène, ou la séquence d'ADN...), et la fonction suivra, «en longues chaînes de raisons toutes simples et faciles»" Le séquençage du génome humain n'est-il pas justifié par l'hypothèse rassurante de cette correspondance biunivoque et indépendante du contexte de chaque gène identifié et de sa fonction ? Mais cette référence épistémique «à l'austère censure posée par le postulat d'objectivité» (J.Monod, 1970) comme à celle du «réductionnisme de méthode, indispensable à la pratique scientifique» (H.Atlan, 1986), s'avère parfois fragile lorsqu'il faut prendre le risque d'assurer les politiques de la pertinence des certitudes scientifiques pour légitimer leurs décisions.

La conception réduite et linéaire de la notion de fonction que toutes les disciplines ont empruntée sans la reconsidérer à la robuste mécanique classique au fil de leur développement depuis trois siècles, s'avère en effet d'une regrettable légèreté épistémique dès que son usage s'effectue hors du contexte épuré des modèles de machines par lesquels on l'interprétait (tant dans les brevets que dans les enseignements) : Elle postule qu'une fonction s'identifie par un effet unique d'une seule cause (ou organe) qui le détermine de façon certaine. Définition qui fait de la fonction l'une des propriétés stables d'un objet donné. Il suffirait alors de modéliser analytiquement cet objet pour disposer par surcroît du modèle de cette fonction. (Si l'objet est l'opérateur « $f(x)$ », la fonction sera modélisée par la relation « $y = f(x)$ »).

L'expérience modélisatrice des sciences de la vie comme des sciences de l'homme et de la société et des sciences de l'ingénierie ne peut pourtant se laisser enfermer dans cette définition pour elles trop restreinte. Ce ne sont pas des objets qu'elles cherchent à modéliser, mais des activités en vue de quelque but, des tâches à accomplir : Elles retrouvent spontanément la définition étymologique de la fonction (de «*Fungi, Functus*», accomplir), mais elles ne veillent peut-être pas assez à expliciter le glissement épistémologique qu'implique ce glissement sémantique :

En faisant appel au concept de fonction pour caractériser un brevet par exemple, ne serait-il pas légitime de préciser que le mot ne doit pas d'abord s'entendre dans sa définition restreinte, quasi-scolaire aujourd'hui, mais dans sa complétude ou dans son intelligible complexité.

On peut la présenter succinctement sous la forme de trois «**paradoxes épistémiques**», en reconsidérant le concept de fonction ainsi entendu de façon moins restreinte que celle impliquée par sa définition mécaniciste classique (Déploiement plutôt que opposition, cette dernière ne constituant alors que le dernier panneau d'un large éventail qu'il importe de ne pas refermer précipitamment).

Le cas paradigmatique qui rompt d'entrée de jeu la possibilité d'un parallélisme strict évoqué précédemment entre des unités de détermination surgit du fait qu'une pluralité de gènes diversement localisés sur le chromosome affectent l'apparition ou la modification d'un trait apparent.

Le «**paradoxe Pleiotropique**» a été plus particulièrement reconnu et mis en valeur par les recherches contemporaines en génétique s'efforçant d'interpréter la complexité des correspondances reliant génotypes et phénotypes : La multiplicité des effets phénotypiques engendrés par la plupart des gènes suscite une sorte de *polyvalence fonctionnelle potentielle*

d'un même gène ou d'une même séquence, capable ainsi d'assurer simultanément plusieurs fonctions. On dispose d'hypothèses modélisatrices plausibles permettant d'interpréter ces phénomènes (modifications épigénétiques post transcriptionnelles de la séquence, influence de l'environnement lui-même «*tissé de processus divers*»...), mais elle ne permette pas de déterminer une "fonction principale" de telle séquence à laquelle on pourrait accorder un statut brevetable.

S'il faut renoncer à l'hypothèse de "la correspondance biunivoque structure-fonction", que pourra être la légitimité du critère de la fonction identifiée pour breveter un gène ?

Le «paradoxe **Téléologique** » met en valeur le caractère finalisé et souvent finalisant de la notion de fonction : Activité, rôle, accomplissement, s'entendent en référence à quelques buts présumés identifiables. Le postulat déterministe (*relation cause effet préprogrammée ou câblée*) sous-jacent à la définition strictement cartésienne ne s'impose pas en raison de façon exclusive et indépendante du contexte. Alternative utile il y a deux siècles à des postulats de type finalistes, théologiques ou entéléchique, il n'a pas le monopole de l'interprétation intelligible des phénomènes perçus dans leur complexité. L'hypothèse téléologique, «science critique» disait Kant, se reformule depuis un demi-siècle, révélant dès l'abord son effectivité pour représenter des phénomènes: Elle incite à expliciter les «*projets*» qui donnent sens à l'activité décrite, autrement dit à la fonction. On ne peut se borner à répondre à la question : «*Ca fait quoi ?* » sans s'interroger : «*Pour quoi ?* ». Le concept de fonction ne permet pas de séparer l'action (perçue non erratique) et son ou ses buts. Le paradigme téléologique s'est enrichi progressivement en explicitant sa dynamique temporelle, ce que soulignait J.Ladrière dès 1974 : «*C'est une téléologie qui se construit : Il n'y a pas un Tèlos posé à l'avance... Il y a comme un processus d'auto-organisation, à la faveur duquel une démarche d'abord tâtonnante réussit à dessiner de façon de plus en plus précise son propre axe de cheminement... Processus interne d'auto finalisation* ».

Dés lors " le gène-objet" susceptible d'assurer une fonction téléologique ne permet plus de rendre compte par surcroît de la fonction, d'autant plus que la même fonction sera souvent exercée par une conjonction de filières biochimiques (l'organisation de l'œil chez les insectes et les vertébrés). En revanche, la description téléologique", de la fonction permettra de la représenter de façon intelligible et par là, le cas échéant opératoire, sur le mode familier du «*tout se passe comme si...* ». Elle permettra aussi de rendre compte de la *récurtivité* anticipable de la mise en œuvre des moyens sur la fin qu'ils devaient permettre d'atteindre et qu'ainsi, parfois, ils transforment, et du caractère potentiellement *irréversible* de ces transformations.

Pourra t on alors considérer que de telles représentations hypothétiques, stochastiques, sont brevetables ?

Le «**paradoxe de l'Interactivité**» enfin, que l'on pourrait appeler paradoxe de *l'inséparabilité de la fonction et du contexte ou du substrat*. Il se comprend à partir de l'hypothèse banale de la dépendance au contexte de toute fonction comme de toute activité (inséparabilité que la modélisation réductionniste s'interdit par principe) : le fonctionnement identique d'un même moteur de véhicule peut avoir pour effet sa progression et son freinage, selon le contexte ! Pour caractériser une fonction, il faut non seulement répondre aux questions «*cela Fait quoi ? Pour quoi ?* », mais aussi «*... Dans quoi ?* » Autrement dit pour caractériser une fonction brevetable, il importera de décrire non seulement ses caractéristiques téléologiques et pleiotropiques, mais aussi le ou les contextes dans lesquelles elle s'exerce, que ce soit par *ad-aptation* ou par *ex-aptation*, pour reprendre une distinction épistémique

pertinente proposée par S.J Gould (83) pour rendre compte des interactions entre phénotype et génotype.

Ajoutons que cette caractérisation par le contexte conduit par ailleurs à une attention plus spécifique aux effets dits «*éco-systémiques*», une fonction engendrant l'effet désiré à l'instant initial pouvant susciter, par propagations d'interactions dans le contexte, des effets ultérieurs tenus pour pervers en d'autres domaines du contexte.

Si bien que la caractérisation du brevet par la fonction devrait préciser aussi ce que seront ces effets éco-systémiques selon les divers contextes où elle s'exerce.

Cette discussion des caractéristiques épistémiques du concept de fonction au travers des considérations de la brevetabilité du gène qui l'ont suscitée invite les scientifiques, et ici les biologistes qui doivent conseiller les politiques responsables de l'élucidation des enjeux collectifs des actions publiques, à une **attention épistémologique** de plus en plus exigeante.

On ne peut plus se contenter d'incantations sur la méthode scientifique formulées d'un positivisme qui a souvent oublié de rappeler les hypothèses épistémiques sur lesquelles il s'est formé.

Léonard de Vinci nous invitant à une «*obstinée rigueur*» ou P.Valéry nous suggérant de procéder au «*nettoyage préalable de la situation verbale*» nous seront ici de bons conseils. En attendant que nos institutions scientifiques veillent avec plus de soin à la culture épistémologique des chercheurs et des citoyens, plutôt que de laisser à des juristes et à des moralistes la charge de tenter de limiter vaille que vaille les dégâts.

L'étrange confusion qui semble présider à l'usage de la notion de fonction brevetable nous donnait l'occasion de ces observations qui ne concernent pas que la bio génétique ou les critères de brevetabilité.

Girona, 10-14 juin 2002