

**PROPOSITION DE COMPETENCES RELATIVES
A LA CONSTRUCTION DES SAVOIRS
(EPISTEMOLOGIE) AVEC APPLICATION A
L'ENSEIGNEMENT DE LA GENETIQUE**

Document réalisé dans le cadre des recherches n° 40/97 et 40/98
par
Véronique Englebert – Lecomte, Gérard Fourez, Philippe Mathy
Facultés universitaires Notre-Dame de la paix - Namur

Document 5 : comment introduire de l' épistémologie dans l' enseignement des sciences : le cas de la génétique

Diffusé par
Direction de la recherche en éducation et du pilotage interréseaux
Ministère de la Communauté Française
Site internet <http://www.agers.cfwb.be>

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	2
CHAPITRE 1 L'ORIGINE HISTORIQUE DE LA GÉNÉTIQUE OU SCIENCE DE L'HÉRÉDITÉ	2
1.1. Le questionnement sur l'hérédité	2
1.2. L'émergence d'une science de l'hérédité.....	3
1.2.1. <i>L'apport des hybrideurs dans leur contexte historique</i>	4
1.2.1.1. De facteurs économiques généraux	4
1.2.1.2. À l'économie de la Moravie.....	5
1.2.1.3. Mendel et la lignée des hybrideurs	6
1.2.1.4. Le modèle de Mendel.....	8
1.2.1.5. À quoi peut servir le modèle de Mendel aujourd'hui ?.....	14
1.2.2. <i>L'apport des cytologistes</i>	14
1.2.3. <i>1900-1910 : entre hybridation et cytologie, la naissance de la génétique classique</i>	17
CHAPITRE 2. - LA GÉNÉTIQUE CLASSIQUE OU GÉNÉTIQUE MENDELÉIENNE OU GÉNÉTIQUE CHROMOSOMIQUE	18
2.1. Mendel.....	19
2.2. La relecture	19
2.3. Le modèle mendélien ou les « lois » dites de Mendel.	22
2.4. Deux exemples permettant de tester si l'on a compris le modèle de Mendel.....	23
2.4.1. <i>Exemple de croisement à un caractère après relecture du modèle de Mendel</i>	23
2.4.2. <i>Exemple de croisement à deux caractères après relecture du modèle de Mendel</i>	24
2.5. Maladies héréditaires que l'on peut expliquer avec le modèle de Mendel.	26
2.5.1. <i>La mucoviscidose : une maladie récessive</i>	27
2.5.2. <i>La chorée de Huntington : une maladie dominante</i>	29
2.5.3. <i>Conclusion provisoire</i>	30
2.6. Des cas où le modèle mendélien s'applique mal	31
2.6.1. <i>Monogénie - polygénie : les caractères visibles dépendent d'un ou de plusieurs gènes</i>	31
2.6.2. <i>Polyallélie : plusieurs allèles pour un seul gène</i>	31
2.6.3. <i>Qui peut donner du sang à qui ou recevoir du sang de qui ? : un exemple de polyallélie, les groupes sanguins ABO</i>	32
2.7. L'apport de l'école morganiennne.....	34
2.7.1. <i>Des gènes transmis ensemble : les groupes de liaison</i>	35
2.7.2. <i>Chromosomes lié au sexe</i>	36

2.7.2.1. Les résultats expérimentaux de Morgan et de son équipe	36
2.7.2.2. Les maladies humaines liées aux chromosomes sexuels	38
2.7.3. Rupture de liaison — recombinaison	39
CHAPITRE 3 - LA GÉNÉTIQUE D'AUJOURD'HUI : LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE	45
✓ L'ADN, concept de base de la biologie moléculaire.....	47
✓ À propos de l'ARN.....	51
✓ À propos des protéines	52
✓ À propos de la synthèse des protéines.....	53
✓ À propos du code génétique.....	57
✓ À propos des bactéries et des virus	58
<i>bactéries</i>	58
<i>virus</i>	59
✓ À propos de marqueur génétique.....	61
✓ Y a-t-il de bons ou de mauvais gènes ?.....	62
✓ À propos de maladie génétique.....	63
<i>Les maladies caractérisées par un nombre anormal de chromosomes</i>	63
<i>Les maladies génétiques associées à une ou des mutation(s) d'un gène</i>	64
✓ Le conseil génétique.....	66
✓ Diagnostic prénatal.....	70
✓ Diagnostic préimplantatoire.....	73
✓ Tests génétiques	74
<i>Perspectives économiques des tests génétiques</i>	75
<i>Tests génétiques et discrimination</i>	76
<i>Questions éthiques et quelques réflexions soulevées par les tests génétiques</i>	77
<i>Test génétiques et thérapie</i>	78
✓ Le génie génétique	80
<i>Génie génétique et exploitation commerciale</i>	80
<i>Génie génétique et animaux et plantes transgéniques (ou OGM ; Organismes Génétiquement Modifiés)</i>	81
✓ Organismes Génétiquement Modifiés ou OGM	85
<i>Un bref tour du point de vue de l'industrie agro-alimentaire</i>	85
<i>Un bref tour d'horizon du point de vue des détracteurs des OGM</i>	87
<i>Quels sont les enjeux d'un point de vue économique ?</i>	90
<i>Divers</i>	91
<i>Quelques questions éthiques soulevées par les OGM</i>	82
✓ Eugénisme	94
✓ Biodiversité.....	96
✓ Inné - acquis dans les comportements humains	97

✓ Thérapie génique	100
<i>Hypothèse posée par la thérapie génique</i>	100
<i>Quelques obstacles rencontrés par la thérapie génique</i>	101
<i>Quelques enjeux éthiques du débat relatif la thérapie génique</i>	102
✓ Clonage	104
✓ PCR et empreinte génétique	109
✓ Puces à ADN	111
✓ Conclusions personnelles	112

Avant-propos

Après avoir défini et décrit diverses compétences liées à la construction des savoirs, nous voulons maintenant proposer une manière concrète de « faire apprendre » ces compétences aux élèves. Autrement dit, de leur montrer comment se construisent les disciplines scientifiques, comment les scientifiques travaillent, comment les connaissances s'élaborent et évoluent, etc. Ce que nous proposons, c'est UNE mise en scène parmi d'autres possibles pour essayer de faire comprendre aux élèves la genèse d'une théorie scientifique. D'autres mises en scène sont évidemment possibles. Elles différeront selon l'objectif que l'on poursuit et la vision que l'on a du problème. Par exemple, un généticien trouverait peut-être qu'il n'est plus nécessaire de s'étendre sur Mendel et le début du siècle mais bien, de mettre davantage en évidence les techniques de clonage, de PCR, etc.

Ainsi, nous nous sommes davantage concentrés sur le texte et sa signification d'un point de vue épistémologique que sur des illustrations, des photos ou des schémas. Ce document, même s'il a été réalisé comme un cours qui s'adresserait à des élèves, s'adresse d'abord à l'enseignant. Ceci pour montrer de quelle manière on peut introduire des notions sur la construction des savoirs dans un langage simple. Il ne s'agit donc pas de proposer ce document tel quel à des élèves (cela prendrait trop de temps et serait indigeste) mais de s'en inspirer pour insérer de l'épistémologie dans les cours de sciences.

Introduction

Dans ce document, nous nous intéresserons à différents moments importants de la construction de la science génétique. Par là, nous voulons dire qu'il s'agit de périodes où les modèles évoluent et ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche scientifique. Ces « moments » sont aussi appelés des « bifurcations ». Comparer la génétique à une maison en construction (elle se construit toujours aujourd'hui) est une image qui permet d'expliquer ce qu'est une bifurcation. C'est comme si on allait visiter la maison qui se construit à différentes étapes de son édification : ceux où un problème se pose et où les entrepreneurs (comme les scientifiques par rapport à leurs théories) essaient de trouver une solution (ou d'envisager autrement la situation, de sorte que le problème disparaisse). Ces haltes nous permettront notamment de réfléchir à la manière dont travaillent les scientifiques :

- ✓ Dans quel contexte travaillent-ils ?
- ✓ Quelles sont leurs démarches ?
- ✓ Comment les théories sont-elles élaborées ? Testées, éprouvées, mises à l'épreuve ?
- ✓ Quelle est la valeur des théories scientifiques ?
- ✓ Comment les scientifiques s'insèrent-ils dans la société ?
- ✓ Etc.

Ces moments de réflexion seront mis en évidence par des encarts situés sur les pages verso du document et numérotés x'. *{ENCART 1}*

Chapitre 1 L'origine historique de la génétique ou science de l'hérédité

1.1. Le questionnement sur l'hérédité

Il est courant de discuter des ressemblances, et parfois des différences, entre les personnes d'une famille. Des réflexions du style « c'est tout le portrait de... » sont fréquentes.

- ✓ À qui ressemble ce bébé qui vient de naître ? Plutôt à son père ? À sa mère ? Au grand-père ? À la tante ?
- ✓ Pourquoi tel enfant a-t-il tel type de maladie héréditaire alors qu'il n'y a pas d'autre cas

dans la famille ?

- ✓ Pourquoi y a-t-il des enfants roux dans une famille ?
- ✓ Etc.

Ces questions sur l'hérédité, c'est-à-dire sur la transmission de **caractères***¹ physiques ou psychiques (il a le même caractère que un tel, il a les mêmes manies que tel autre, etc.) au fil des générations, font partie, sans doute depuis très longtemps, de la culture familiale. Les agriculteurs et les éleveurs, intéressés par de meilleurs rendements, se posent aussi des questions du même genre. L'examen de ces questions est à la base de la création d'une discipline scientifique que l'on a appelée « génétique »².

L'étude de l'hérédité s'est développée dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle et est devenue ce que nous appelons la génétique vers le début du 20^{ème} siècle. C'est à cette époque, en effet, que les recherches se sont structurées autour de points de vue qui prévalent encore aujourd'hui. Cette discipline n'a pas un siècle d'existence et pourtant, aujourd'hui, on parvient à modifier génétiquement les aliments, on parle de guérir certaines maladies génétiques comme la mucoviscidose, la phénylcétonurie, etc. Comment expliquer cette évolution rapide ? Que peut nous apprendre la génétique ? Que peut-elle réaliser ? Quelles sont ses limites ? Que signifient des termes comme « thérapie génique », « génie génétique », aliments et animaux « transgéniques » ?, etc. Autant d'aspects que nous aborderons dans ce cours.

1.2. L'émergence d'une science de l'hérédité

C'est surtout dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle que s'installent les éléments historiques qui vont permettre l'émergence d'une discipline nouvelle : la génétique ou science de l'hérédité. Celle-ci est née de la rencontre de deux courants de recherche, l'**hybridation*** (croisement entre diverses **variétés*** animales ou végétales) et la **cytologie*** (partie de la

✓ _____

¹ Les astérisques (*) signalent que le terme qui précède est expliqué dans le glossaire joint (voir document n°3).

² C'est un peu comme si, au moment de mettre de l'ordre dans toutes les publications qui concernent l'étude de l'hérédité et de la transmission des caractères, les scientifiques avaient décidé de les ranger sur une étagère étiquetée « génétique ». Il leur arrive d'ailleurs de se demander si telle ou telle nouvelle recherche doit être classée ou non sous cette « étiquette » !

biologie qui étudie les structures des cellules). Au 20^{ème} siècle, les théories génétiques seront aussi influencées par l'évolution de la biochimie, de la physique, de l'embryologie (partie de la biologie qui étudie les étapes du développement de l'embryon) et même de l'informatique, d'où elle tirera la notion de « programme génétique ». Nous examinerons donc quels sont les moments historiques qui, aujourd'hui, nous paraissent les plus saillants³ et nous nous demanderons, dans un premier temps, qui sont les hybrideurs et les cytologistes ?

1.2.1. L'apport des hybrideurs dans leur contexte historique

{ENCART 2} Dès le début du 19^{ème} siècle, des hybrideurs (propriétaires terriens ou érudits agissant comme conseillers auprès de propriétaires terriens) réalisent des croisements entre **raees*** afin d'obtenir des épis de blé plus gros, des raisins plus nombreux ou plus sucrés, des moutons donnant plus de laine, etc. Il s'agit là, de ce qui préfigure ce qu'on appelle aujourd'hui des recherches agronomiques, destinées à accroître les productions végétale et animale. Pourquoi ce soudain intérêt pour l'**hybridation*** ? Un peu d'histoire peut nous éclairer, même si la réponse donnée ici est, faute de place et de temps, très schématique.

1.2.1.1. De facteurs économiques généraux

Depuis le début du 19^{ème} siècle, les pays européens connaissent une révolution industrielle. Des industries (textiles, métallurgiques ou agro-alimentaires) plus productives d'abord, puis plus diversifiées, remplacent les modes de production antérieurs. Les villes croissent avec l'afflux de main d'œuvre industrielle.

Pourtant, l'agriculture reste l'activité dominante. Les riches propriétaires terriens vont oeuvrer à une formidable révolution agricole pour augmenter la production et les rendements. Cela afin de satisfaire les besoins croissants de l'industrie en matières premières (ainsi on accroît l'élevage du mouton car la laine se file/se tisse plus vite), de nourrir une main d'oeuvre croissante et d'intensifier le commerce des produits agricoles eux-mêmes.

✓ _____

³ Notons qu'il y a plusieurs manières de raconter une histoire : ce qui paraît remarquable pour les uns peut ne pas l'être pour d'autres.

Parmi les nombreux moyens pour accroître les rendements, on augmente les performances des végétaux cultivés et des animaux d'élevage en exaltant par **sélection*** ou par **hybridation*** des « **caractères*** » économiquement intéressants. Ainsi, sur le plan technologique, le 19^{ème} siècle sera celui des « hybrideurs agronomes ». Partout, en Angleterre d'abord, puis en Allemagne, en Autriche-Hongrie, en France, des hybrideurs s'affairent.

1.2.1.2. À l'économie de la Moravie

La Moravie⁴, alors province de l'empire Autriche-Hongrie, est une région agricole qui vit les mêmes mutations sociales que le reste de l'Europe. Pour stimuler l'économie du pays, notamment l'agriculture et l'industrie, des sociétés savantes sont créées, à l'initiative des autorités de l'Empire et de particuliers (qui veulent promouvoir les sciences et les techniques). L'une d'elles, la *Société d'Agriculture*, comporte deux sections. La première, la *Société des Éleveurs de Moutons*, favorise la **sélection*** artificielle de moutons « meilleurs producteurs » de laine. Le pays a perdu la Silésie industrielle⁵ et les entrepreneurs moraves en profitent pour développer le textile et fournir l'armée en uniformes. La seconde section, la *Société de Pomologie* (cultures des arbres fruitiers), pousse à l'amélioration des méthodes de **sélection*** et d'hybridation* des arbres fruitiers et de la vigne.

En 1836, Nestler, professeur d'agronomie à l'université morave d'Olomouc, défend devant la *Société des Éleveurs de Moutons* l'idée qu'on ne peut améliorer la **sélection*** artificielle qu'en clarifiant au préalable les « lois de l'hérédité ». L'abbé Napp, qui préside la *Société de Pomologie*, indique quant à lui qu'il s'agit de comprendre « ce qui est transmis, et comment ». En souhaitant que ce sujet fasse l'objet d'une recherche « pure », Napp veut prendre provisoirement ses distances avec l'agriculture : il estime que les scientifiques doivent être libérés de soucis pratiques pour étudier cette question difficile. Devenu Supérieur du couvent de Brno, Napp va peu après inciter un de ses religieux, un certain Mendel, hybrideur du couvent à mener une telle recherche. L'intérêt des moines pour la propriété terrienne (les

✓ _____

⁴ La Moravie est une province de l'actuelle Tchéquie.

⁵ La Silésie, située au Nord de l'Empire austro-hongrois, a été perdue lors de la guerre entre l'Empire et une coalition franco-prussienne.

couvents sont, avec l'aristocratie de l'époque, parmi les plus grands propriétaires terriens) et l'engagement de l'ordre des Augustins dans des tâches de recherche/enseignement scientifico-technique, y sont sûrement pour quelque chose. [{ENCART 3}](#)

1.2.1.3. Mendel et la lignée des hybrideurs

On présente souvent Mendel comme « le père de la génétique » Nous verrons plus loin que cette idée a du sens mais est aussi un peu naïve.

« Qu'est-ce qui est transmis et comment ? ». Pour saisir comment Mendel conçoit son projet de recherche pour traiter cette question, on peut considérer les éléments dont il dispose. Parmi d'autres, deux seront décisifs : les résultats accumulés par d'autres hybrideurs et sa formation aux statistiques naissantes.

Mendel connaît les recherches sur l'**hybridation*** menées avant lui, en particulier les résultats obtenus par des hybrideurs anglais qui ont croisé des **races*** de pois. Le choix du pois n'est pas un hasard : c'est un aliment de base à l'époque (il constitue un enjeu économique). Il se fait de plus – et nous en verrons l'importance – que le pois se reproduit par **autofécondation*** et que les **hybrides*** obtenus sont fertiles. Ces hybrideurs ont déjà tenté de comprendre comment les **caractères*** se transmettent au fil des générations. Pour cela, ils ont mis au point un protocole de croisement précis qui leur permet de réaliser des observations centrées sur la transmission des **caractères*** :

- ils ne suivent que des caractères* identifiables sans équivoque, comme la couleur verte ou jaune des pois, par exemple. En effet, des traits comme la vigueur des plantes ou le nombre de fleurs leur semblent compliqués car trop variables au fil des générations.
- ils entament les croisements avec des lignées pures* (c'est-à-dire des plantes dont on s'est assuré au préalable que chacune reproduite par autofécondation* ne donnait que le caractère choisi) pour mieux maîtriser ce qui se passe : par exemple, ils croisent des plantes issues de pois verts avec des plantes issues de pois jaunes. [{ENCART 4}](#)

Lorsqu'ils effectuent de tels croisements, quelles observations font les hybrideurs ?

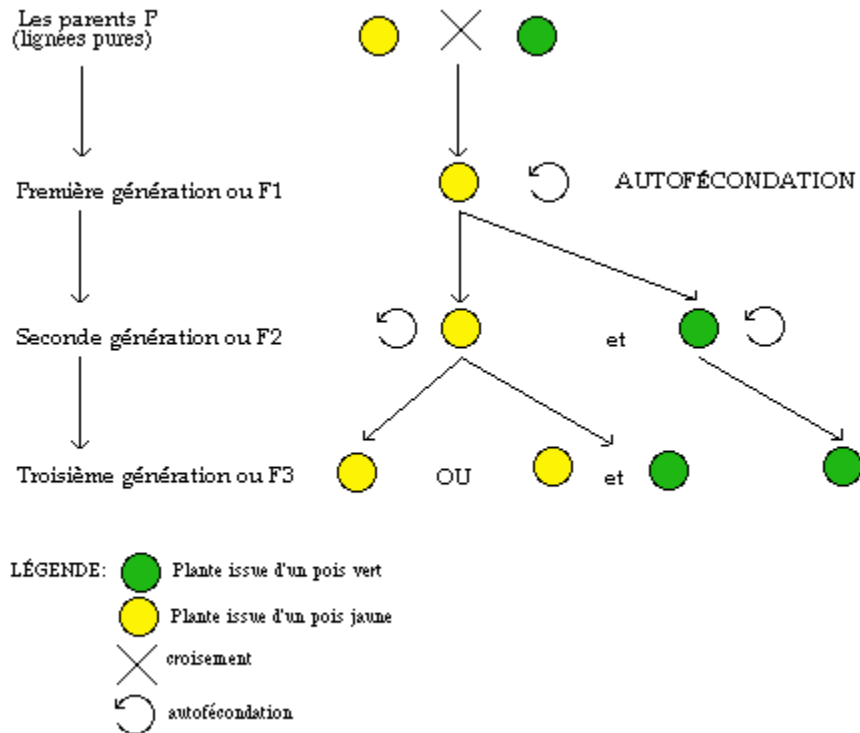
Ils observent les plants obtenus et se focalisent plus particulièrement sur les critères qu'ils ont

choisis d'étudier : dans ce cas, il s'agit de la couleur des graines. Résumons leurs observations

{ENCART 5}

1. Les parents (P) : ils croisent une **lignée pure*** à pois verts avec une **lignée pure*** à pois jaunes. Le résultat de ce croisement donne une première génération aussi appelée **F1***.
2. Première génération ou F1* : ils observent que tous les pois issus du croisement des « parents P » (c'est-à-dire tous les **hybrides***) sont jaunes, comme si la couleur jaune « dominait » la verte. Le caractère « couleur jaune » est appelé « **dominant*** » parce qu'on ne voit que lui.
3. Deuxième génération ou F2* : ils croisent ensuite par **autofécondation*** une plante issue d'un pois de **F1*** (en utilisant les cellules sexuelles mâle et femelle de la même plante), ils obtiennent une F2* (ou seconde génération par rapport aux parents P) composée de pois jaunes et de pois verts. Ce retour du caractère des grands-parents (P) sera nommé réversion (retour en arrière) et ce caractère (ici, la couleur verte) sera appelé « **récessif*** » (c'est-à-dire, qui réapparaît).
4. Troisième génération ou F3 : ils croisent par autofécondation* une plante issue d'un pois de **F2*** et obtiennent :
 - ✓ seulement des pois verts si elle est issue d'un pois vert ;
 - ✓ des pois jaunes seuls ou des pois jaunes et verts, si elle est issue d'un pois jaune.

Figure 1 : schématisation des résultats obtenus par les hybrideurs



Certains hybrideurs suspectaient déjà, sans en dire plus, que les proportions d'apparition des pois jaunes et verts lors de ces croisements n'étaient pas quelconques. Or, il se fait que, initié aux statistiques, Mendel croit détenir un modèle qui lui permet de prévoir théoriquement les proportions. Il va donc reprendre les expériences en testant la fécondité de ce modèle (c'est-à-dire en comparant les résultats observés aux résultats calculés à l'aide de ce modèle).

1.2.1.4. Le modèle de Mendel.

L'apport de Mendel, par rapport aux hybrideurs qui le précèdent, c'est de disposer d'un modèle qui l'amène à entreprendre des expériences d'hybridation à suffisamment grande échelle que « *pour permettre de fixer le nombre des différentes formes sous lesquelles apparaissent les descendants des hybrides, de classer ces formes avec sûreté dans chaque génération et d'établir les rapports numériques existant entre ces formes* »⁶. Mendel se **construit** ainsi (on pourrait dire qu'il s'invente) **un modèle** avant d'expérimenter ; il se met à penser en fonction de ce qu'il sait ou suppose. Ce modèle devra pouvoir expliquer non

✓ _____

⁶ G. Mendel, « recherche sur les hybrides végétaux », traduit en français par A. Chappelier, *Bulletin Scientifique de la France et de la Belgique*, t. 41, 1907, pp. 371-419.

seulement la formation des divers types de pois lors de croisements, mais aussi prévoir leurs probabilités théoriques d'apparition. {ENCART 6}

Avant d'examiner comment il utilise ce modèle au cours de sa recherche, décrivons-le. Il mène son raisonnement au départ de deux hypothèses ou manières de voir.

1. Première hypothèse. Mendel adhère à une théorie (qui ne fait pas l'unanimité à l'époque) qui suppose que les cellules sexuelles mâles et femelles ont une importance équivalente dans la reproduction. Il pense que c'est par le biais des cellules « ovulaires » (cellules sexuelles femelles) et « polliniques » (cellules sexuelles mâles) que les caractères doivent être transmis. Certaines cellules sexuelles, pense-t-il, transmettent la version jaune et d'autres la version verte du caractère « couleur de la graine ».
2. Deuxième hypothèse. Ces cellules se rencontrent au hasard (ces rencontres sont, comme on dit, **aléatoires***). Donc, pour savoir quels types de pois vont résulter de ces rencontres et en quelles proportions, il faut examiner toutes les possibilités de rencontres deux à deux. Bref, il raisonne - et c'est tout à fait nouveau pour l'époque - statistiquement.
3. Avec ces deux hypothèses, il tente d'*expliquer les résultats des autres hybrideurs* (que nous venons d'énoncer précédemment). Son explication est un modèle qui représente « ce qui se passe »
 - 1) Les parents (P) : une **lignée pure*** à pois jaunes est croisée avec une **lignée pure*** à pois verts. La lignée jaune (verte) ne transmet que la version jaune (verte), Donc, toutes les cellules polliniques et ovulaires ne peuvent donner que la version jaune (verte) à leur descendance. En les hybridant⁷, on obtient une première génération F1.
 - 2) Première génération ou F1* : Elle est formée des pois issus du croisement des parents (P) et des plantes peuvent se former à partir de ces pois. Ces **hybrides*** sont tous jaunes. Ce résultat correspond à ce que l'on attendait : rappelons que les hybrideurs, lors de leurs expérimentations avaient mis en évidence que le caractère jaune « dominait » le caractère vert.

✓ _____

⁷ en amenant du pollen de la lignée jaune (verte) sur les stigmates (la partie de la plante qui reçoit le pollen) de la lignée vert (jaune).

*Nous représenterons dorénavant : a) le caractère jaune par la lettre « J » ;
le caractère vert par la lettre « v »⁸.
b) les caractères dominants par une majuscule
(par exemple : J)
les caractères récessifs par une minuscule
(par exemple : v)*

Si l'on admet la répartition aléatoire* des caractères* dans les cellules polliniques et ovulaires des hybrides* Jv — c'est-à-dire que l'on a autant de chance de trouver la version jaune que la version verte, on devrait trouver que la moitié des cellules porte la version jaune (J) et l'autre moitié la version verte (v). Quand on laisse ces plantes s'autoféconder (pollen* et ovules* d'une même plante), les cellules sexuelles se rencontrent elles aussi au hasard.

*Selon le modèle, les pois obtenus après croisement des parents P (les **hybrides*** de la **F1***) sont porteurs des **caractères*** J et v puisqu'ils sont issus chacun de la rencontre d'une cellule pollinique (J ou v) et d'une cellule ovulaire (J ou v). On les symbolisera par « Jv » et ils peuvent donner dans leur descendance des pois jaunes et verts (voir les résultats des hybrideurs au point 1.2.1.3.). **{ENCART 7}***

Figure 2 : Répartition aléatoire des caractères lors de l'autofécondation de la F1

en théorie : 50 % des cellules polliniques sont « J » et 50% sont
« v »

50% des cellules ovulaires sont « J » et 50% sont
« v »

✓ _____

⁸ Les biologistes ont décidé de symboliser le caractère dominant par une majuscule et le caractère récessif par une minuscule.



Si on les croise deux à deux, quatre types de croisement sont possibles :

- (1) « J » avec « v » ;
- (2) « J » avec « v » ;
- (3) « v » avec « J » ;
- (4) « v » avec « J ».

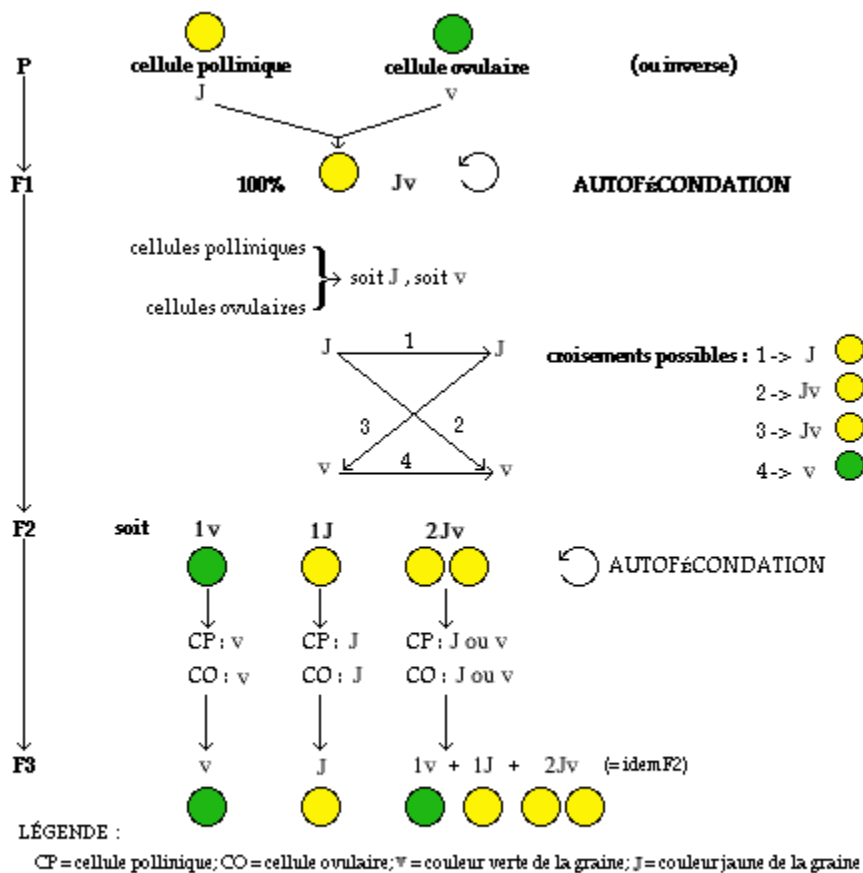
3) Deuxième génération ou F2* : quand une plante issue d'un pois de **F1*** est **autofécondée***, on obtient une seconde génération (par rapport aux parents P) formée de divers types de pois et des plantes formées à partir d'eux.

Comme le montre la figure 2, on s'attend donc à obtenir des pois de type J (les deux cellules apportent le caractère J), v (les deux cellules apportent le caractère v) et Jv (une cellule apporte le caractère J et l'autre le caractère v) et dans la proportion théorique 1J/1v/2Jv. Cela veut dire, si le modèle est adéquat, qu'on doit obtenir 3/4 de pois jaunes (1J+2Jv) et 1/4 de pois verts (1v).

4) Troisième génération ou F3 : quand les plantes issues des pois de **F2*** sont **autofécondées***, on s'attend à ce que :

- les plantes issues des pois verts, de type v, ne donnent que des pois verts puisque leurs cellules polliniques et ovulaires ne contiennent que la version verte ;
- les plantes issues de pois jaunes de type J (soit 1/3 des pois jaunes de la **F1***) ne donnent que des pois jaunes, puisque leurs cellules polliniques et ovulaires ne contiennent que la version jaune ;
- les plantes issues des 2/3 restant des pois jaunes qui sont de type Jv (2Jv) devraient donner une descendance similaire à celle obtenue lors de l'**autofécondation*** des **hybrides*** de la **F1***. On s'attend donc à obtenir des pois jaunes et verts dans la proportion 1J/1v/2Jv.

Figure 3 : schéma du croisement d'une lignée pure à pois jaunes et d'une lignée pure à pois verts, selon le modèle de Mendel.



Pour résumer, le modèle de Mendel prévoit que :

- en première génération (après croisement entre deux **lignées pures**), tous les **hybrides** sont semblables et présentent la version **dominante** du caractère étudié ;
- en seconde génération (après croisement par **autofécondation*** des plantes issues des graines de F1), on trouve environ trois graines présentant l'aspect dominant du caractère étudié pour une présentant l'aspect récessif ;
- en troisième génération (après croisement par autofécondation des plantes issues des graines de F2) :
 - les plantes issues de graines d'aspect récessif donnent toujours des graines semblables à celles dont elles sont issues ;

- un tiers des plantes issues de graines d'aspect dominant ne donnent que des graines présentant l'aspect dominant
- les deux autres tiers de plantes issues de graines d'aspect dominant donnent une descendance semblable à celle de la seconde génération, c'est-à-dire trois graines d'aspect dominant pour une d'aspect récessif.

Ce modèle, s'il fonctionne bien, doit permettre de prévoir, pour un caractère donné, les différents types de pois engendrés à chaque génération et leur **probabilité d'apparition**. Le modèle tient-il la route à ce point de vue ? Pour le savoir, il s'agit, comme on dit, de **tester le modèle par des expériences**. Pour cela, Mendel reproduit à grande échelle⁹ les croisements des hybrideurs afin de comparer les résultats expérimentaux avec les prévisions du modèle. Mendel estime - et les scientifiques en conviennent toujours aujourd'hui - que les résultats obtenus concordent bien avec les prévisions. **{ENCART 8}**

Mendel pousse le raisonnement plus loin, toujours pour tester son modèle, et essaie de prévoir ce que donneront les croisements de **lignées pures*** pour deux **caractères*** distincts : par exemple, une lignée pure pour les caractères graines jaunes et graines ridées avec une lignée pure pour les caractères graines vertes et graines lisses ou une lignée pure pour les caractères fleurs violacées et tiges longues avec une lignée pure pour les caractères fleurs blanches et tiges courtes. Les résultats qu'il obtient le confortent dans l'idée que son modèle explicatif tient la route (nous examinerons ce genre de croisement à deux caractères plus loin dans ce document). Enfin, il tente également des expériences de croisement sur d'autres plantes et explique les résultats obtenus à l'aide de son modèle. En 1865, Mendel présente ses résultats. **{ENCART 9}**

Plus tard, on montrera que pour les expériences menées, notamment sur le pois de senteur, l'explication que Mendel donne ne tient pas la route et ne peut pas être acceptée aujourd'hui, mais ça, c'est une autre histoire...

✓ _____

⁹ Mendel travaille à grande échelle parce que son modèle est un modèle de probabilité mathématique qui ne peut être éprouvé, comme tout modèle statistique, que sur un grand échantillon. Pour s'approcher des prévisions théoriques, il est nécessaire d'avoir un grand nombre d'individus.

1.2.1.5. À quoi peut servir le modèle de Mendel aujourd'hui ?

Le modèle de Mendel est toujours utile aujourd'hui pour comprendre comment peuvent se transmettre certaines maladies ou caractéristiques héréditaires récessives ou dominantes comme la mucoviscidose¹⁰, l'anémie falciforme, la chorée de Huntington, certaines formes de nanisme, etc. Cependant, il a évolué au fil du temps et est présenté un peu différemment aujourd'hui (en utilisant des concepts dont Mendel n'avait pas idée), entre autres, grâce à l'évolution de la théorie cellulaire, à la mise au point de tableaux de croisement plus pratiques (Punnett, 1906) et à l'élucidation de la nature chimique des molécules porteuses de l'information héréditaire (entre 1941 et 1955). Cette présentation différente nous permettra de simplifier tout ce que nous venons de voir. [{ENCART 10}](#)

1.2.2. L'apport des cytologistes^{*11}

Dans les années qui suivent la parution du mémoire de Mendel, beaucoup de domaines liés à la biologie se développent de manière importante et interagissent. Dans un récit écrit, il est difficile de rendre compte de la richesse de ces interactions. Nous allons donc décrire sommairement quelques uns des modèles qui ont influencé l'évolution de l'étude de l'hérédité. [{ENCART 11}](#)

Entre 1865 et 1900, l'étude de la cellule connaît un essor important. La microscopie optique de l'époque ne permet guère que la distinction entre noyau* et cytoplasme* (= l'intérieur d'une cellule excepté le noyau). Mais l'utilisation de différentes substances pour colorer les cellules ainsi que l'emploi de cellules particulières comme les œufs d'oursins, les unicellulaires, les **ovules*** de grenouille, etc., vont permettre d'avoir une vision plus fine de la composition de la cellule et de la manière dont elle se multiplie. L'embryologie* (étude du développement d'un organisme) se développe elle aussi.

✓ _____

¹⁰ Il s'agit ici de caractères qui définissent une maladie et non de caractères physiologiques normaux comme ceux décrits pour le pois.

¹¹ Rappelons que les cytologistes sont les biologistes qui se préoccupent de l'étude des cellules.

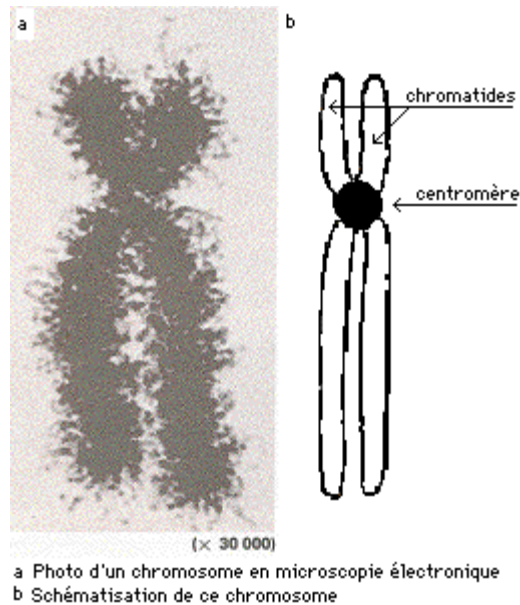
Diverses questions émergent telles que : quels rôles jouent respectivement le cytoplasme* et le noyau* dans le fonctionnement de la cellule ? Comment se multiplient les cellules ? Etc. De ces recherches naîtront divers modèles. Ce qu'il importe de retenir, pour nous, c'est qu'à cette époque :

- on commence à distinguer les cellules du corps et les cellules sexuelles. Les cytologistes vont proposer un modèle important : il y a des cellules qui sont liées à la reproduction (y compris transmission des caractères) et d'autres qui n'ont rien à voir avec elle ;
- on met en évidence le processus de multiplication des cellules du corps (qu'on appellera la **mitose***) et le processus spécial de division qui aboutit à la formation des cellules sexuelles (qu'on nommera la **méiose***) ;
- on commence à utiliser des techniques de coloration qui permettent de distinguer des éléments dans les cellules. Ces techniques permettent la mise en évidence de ce que l'on va appeler les chromosomes (étymologiquement : corps colorés) ;
- etc.

Figure 4: photo d'un chromosome au microscope et schéma d'un chromosome¹² {ENCART 12}

✓ _____

¹² La photo est extraite de *Biologie terminale D*, Bordas, paris, 1983, p. 56.



De nombreuses tentatives de modélisation de l'hérédité en relation avec la cellule sont réalisées. Vers 1891, le théoricien Weismann attribue les **caractères*** visibles à des « **déterminants** » qui seraient situés dans le noyau et plus précisément dans les filaments colorables appelés « chromosomes* ».

Les chromosomes arrivent assez vite sur le devant de la scène à cause de leur comportement particulier lors de la multiplication cellulaire (revoir **mitose*** et **méiose***¹³ dans le cours sur la cellule).

Les représentations que l'on se donne ainsi du fonctionnement et des caractéristiques des cellules ainsi que les efforts conjoints des biologistes, des éleveurs et des agronomes au début

✓ _____

¹³ Pour rappel, lors de la **mitose***, une cellule-mère engendre deux-cellules-filles identiques à elle et lors de la **méiose***, une cellule-mère engendre quatre cellules-filles dont le nombre de chromosomes est réduit de moitié par rapport à la cellule-mère. La méiose est le processus qui aboutit à la formation des gamètes* par réduction du nombre de chromosomes. Chez l'homme, une cellule à 46 chromosomes. Elle donne, après méiose, quatre cellules à 23 chromosomes : les gamètes (ovule* ou spermatozoïde*). Lors de la fécondation, la fusion d'un ovule avec un spermatozoïde donnera naissance à la première cellule de l'embryon qui aura elle aussi 46 chromosomes, chiffre caractéristique de l'espèce humaine. Généralement on symbolise le nombre de paires de chromosomes dans une cellule d'une espèce donnée par « 2n » et dans les gamètes, on trouve « n » chromosomes.

du 20^{ème} siècle – pour accroître les rendements de l'agriculture et de l'élevage – sont à la base de l'essor de l'étude de l'hérédité et de la naissance de la génétique.

1.2.3. 1900-1910 : entre hybridation et cytologie, la naissance de la génétique classique

En 1900, Hugo de Vries, Carl Correns et Eric Tschermak publient des résultats de croisements sur divers végétaux. Leurs résultats les conduisent à proposer le modèle suivant :

1. dans les **gamètes*** mâles et femelles¹⁴ de l'**hybride***, les deux **caractères*** reçus des parents sont séparés ;
2. il existe des phénomènes de dominance et de récessivité.

Bateson et Cuénot arrivèrent aux mêmes conclusions sur des animaux. Il semble que tous avaient lu Mendel et que cette lecture n'est pas sans rapport avec la manière de mener leur recherche et d'interpréter leurs résultats. Cependant, leur interprétation tient aussi compte des différents modèles et théories acceptés en 1900. Ils ont en quelque sorte effectué une relecture des conclusions de Mendel à la lumière des connaissances du début du 20^{ème} siècle. La redécouverte de Mendel coïncide, plus ou moins, avec un regain d'intérêt des biologistes pour les statistiques et donc l'étude des populations (grands échantillons) plutôt que celle des individus. Entre 1900 et 1910, de nombreuses recherches sur des végétaux et des animaux corroborent le modèle de Mendel. **{ENCART 13}**

Vers 1902-1904, des cytologistes dont W. Sutton et Th. Boveri font un rapprochement théorique entre la transmission (**aléatoire***) des **caractères*** au fil des générations et le comportement des chromosomes lors de la **méiose*** et des fécondations (ségrégation indépendante des caractères et des chromosomes). Ils formulent une théorie — qu'on appellera la théorie chromosomique de l'hérédité — qui dit que « les chromosomes portent l'information héréditaire ». Sutton suggère également que des particules héréditaires (Johanssen les appellera « **gènes*** » en 1909) sont les constituants des chromosomes. Comme

✓ _____

¹⁴ la terminologie employée par Mendel : cellules ovulaires et cellules polliniques n'est plus utilisée, on parle de gamète mâle et de gamète femelle pour désigner les cellules sexuelles.

il semblait peu probable que le nombre de paires de chromosomes corresponde au nombre de paires de gènes ou au nombre de **caractères*** transmissibles d'une espèce¹⁵, les scientifiques postulèrent alors que :

1. plusieurs gènes devaient se trouver sur un même chromosome ;
2. tous les gènes d'un chromosome devaient être transmis en bloc.

Cette hypothèse contient l'idée de liaison des gènes : tous les gènes d'un même chromosome seraient liés comme les perles d'un collier et transmis ensembles avec le chromosome.

En 1905, le terme de « génétique » est utilisé pour la première fois par Bateson lors d'un congrès. C'est la naissance et le commencement de l'institutionnalisation de la génétique.

{ENCART 14}

On peut décrire la naissance de la génétique comme le résultat de la conjonction des travaux des hybrideurs, dont Mendel, de l'évolution des modèles et théories biologiques (notamment cellulaires et embryologiques) et d'une relecture des travaux de Mendel à la lumière des théories acceptées en 1900. On parle alors de **génétique mendélienne ou classique** parce que la paternité de cette discipline a été attribuée, après coup, à Mendel. Cette faveur a, sans doute en partie, permis d'éviter une éventuelle querelle entre les trois chercheurs parvenus à des conclusions semblables aux siennes mais, 35 ans après.

Chapitre 2. - la génétique classique ou génétique mendélienne ou génétique chromosomique

{ENCART 15} Mais qu'est-ce qui a changé entre les travaux de Mendel et leur relecture ?

✓ _____

¹⁵ Chez l'homme, par exemple, on trouve 23 paires de chromosomes. Il est quand même difficile d'imaginer que seuls 23 caractères soient responsables d'un organisme aussi complexe.

2.1. Mendel

Tout d'abord, Mendel s'intéressait à la **transmission de caractères* visibles** (comme la couleur des graines ou leur forme). Mendel pense que la transmission des caractères est due aux cellules polliniques et ovulaires¹⁶ et se dit qu'il doit exister dans ces cellules des éléments¹⁷ (qu'on nommera plus tard éléments ou facteurs mendéliens et qui sont à rapprocher des « déterminants » situés dans le noyau de Weismann.) responsables des caractères. Il le signale prudemment dans son article mais ne s'avance pas plus loin. [{ENCART 16}](#)

2.2. La relecture

L'évolution de la cytologie*, de l'embryologie*, des techniques de coloration, etc., ont conduit plus loin le questionnement à propos de l'hérédité : des **caractères*** sont transmis mais quels éléments dans la cellule sont porteurs du matériel héréditaire ? Sont-ils dans le cytoplasme ou dans le noyau ?

Fin du 19^{ème} siècle, les scientifiques sont pratiquement convaincus que le noyau et par la suite, les chromosomes – mis en évidence par des techniques de coloration, rappelons-le – jouent un rôle central dans la transmission des **caractères*** héréditaires. Une cellule d'une espèce donnée a toujours le même nombre de chromosomes et ceux-ci sont identiques d'une cellule à l'autre. Les chromosomes se répartissent équitablement lors des processus de multiplication cellulaire ou de formation des cellules sexuelles.

Définissons à présent quelques mots du vocabulaire standardisé des biologistes. Ces termes leur permettent de se comprendre à travers le monde. Quand on les utilise on voit tout de suite de quoi on parle si on y a été initié. [{ENCART 17}](#)

✓ _____

¹⁶ aujourd'hui, cette terminologie n'est plus utilisée, on parle de gamète* mâle et de gamète* femelle en général, de spermatozoïde* et d'ovule* pour les animaux et d'oosphère* et de grain de pollen* pour les plantes supérieures (c'est-à-dire la plupart des plantes à fleurs et des arbres mais ni les mousses, les fougères, les algues, etc.).

¹⁷ Dans l'article original, Mendel parle de « zellelemente » que l'on a traduit par « éléments cellulaires ». G. Mendel, « recherche sur les hybrides végétaux », traduit en français par A. Chappelier, *Bulletin Scientifique de la France et de la Belgique*, t. 41, 1907, pp. 371-419.

On peut « ranger » les chromosomes par paires. Les chromosomes d'une paire sont dits « **homologues*** » parce qu'ils sont identiques par la taille et la forme.

✓ On appellera **gène*** (Johanssen, 1909) toute particule à laquelle pouvait être attribuée les propriétés d'un facteur mendélien. L'expression des gènes peut être suivie via les caractères visibles.

✓ On appellera « **allèle*** » chaque version d'un gène (par exemple : allèle « lisse » et allèle « ridé » pour le gène codant pour le caractère forme de la graine, allèle « jaune » et allèle « jaune » pour le gène codant pour le caractère couleur de la graine, etc.). Un gène peut donc présenter plusieurs allèles.

✓ Pour rappel, on appelle gamète la cellule reproductrice (mâle ou femelle).

L'expérimentation sur la multiplication cellulaire et la **méiose*** tendent à corroborer le modèle, auquel Mendel adhérait déjà, qui propose une intervention égale du père et de la mère dans la fécondation. Chaque **gamète*** apporte un chromosome comprenant un **allèle*** (lisse ou ridé) du gène* responsable de la transmission du caractère forme de la graine. Dans l'individu formé par la réunion de ces deux **gamètes***, on aura donc une combinaison de leurs **allèles*** respectifs.

Exemple : croisement de deux lignées de pois pures pour le caractère forme de la graine

soit la fécondation (1) d'un gamète mâle (grain de pollen) « L » et d'un gamète femelle (oosphère) « r »

(2) d'un gamète mâle (grain de pollen) « L » (ou « r ») et d'un gamète femelle (oosphère) « L » (ou « r »)

Hybride obtenu en (1)	Hybride obtenu en (2)
--------------------------	--------------------------

Lr	LL (ou rr)
Lisse	Lisse (ou ridé)

Cet exemple met aussi en avant qu'il peut être intéressant de distinguer deux aspects de l'hérédité : a) l'aspect visible, celui qui apparaît, que l'on appellera le **phénotype*** (en grec, empreinte apparente) : par exemple, la graine est lisse ou ridée, jaune ou jaune, etc. Nous pouvons aussi dire que le **phénotype*** dépend de l'expression de **gènes*** (donc d'allèles) portés par les **chromosomes***.

b) l'aspect caché, non visible mais important, que constitue la composition en allèles d'un organisme. On l'appellera le **génotype*** (en grec, empreinte gène). Ainsi, un pois lisse peut provenir de compositions en allèles différentes qui peuvent être soit LL, soit Lr.

Le *GENE DEVIENT L'ELEMENT CENTRAL* des recherches en génétique et le **phénotype*** (le caractère visible comme la couleur de la graine, par exemple, dans le cas du pois) n'est plus que le témoin qui permet de suivre la transmission et l'expression du gène.

On parlera d'hybride ou d'individu - **homozygote*** (du grec homo = semblable et zygote = œuf) quand les deux gamètes* portent, au niveau de chromosome homologues*, le même allèle* d'un gène donné (LL ou rr, dans l'exemple). On peut donc dire que les lignées pures* décrites auparavant sont toujours homozygotes* pour le caractère choisi.

- **hétérozygote*** (du grec hétéro = autre et zygote = œuf) quand les deux gamètes portent, au niveau de chromosomes homologues, deux **allèles*** différents d'un gène donné (donc Lr dans notre exemple). *{ENCART 18}*

L'exemple du croisement de deux lignées pures pour le caractères forme de la graine peut alors se compléter comme suit :

	Hybride obtenu en (1)	Hybride obtenu en (2)
<u>Génotype</u>	Lr	LL (ou rr)
<u>Phénotype</u>	Lisse	Lisse (ou ridé)
	<u>Hétérozygote</u>	<u>Homozygote</u>

2.3. Le modèle mendélien ou les « lois » dites de Mendel.

La relecture des travaux de Mendel {ENCART 19} donne aussi lieu à la définition de trois lois que l'on appellera « *lois de Mendel* »¹⁸ (en hommage à Mendel), même s'il ne les a jamais énoncées (du moins sous une telle forme). Ces lois concernent trois phénomènes observés lors des expérimentations :

- L'homogénéité de la F1 : chaque caractère hérité dépend de l'interaction de deux allèles d'un gène. L'un des deux allèles est **dominant*** par rapport à l'autre, c'est lui qui s'exprime au niveau du **phénotype***. Tous les hybrides de première génération sont donc homogènes et de phénotype dominant ;
- La ségrégation des caractères : lors de la formation des **gamètes***, les **chromosomes** se séparent de sorte que chaque gamète ne reçoit qu'un seul exemplaire de chaque paire. Les gamètes ont donc la moitié du matériel héréditaire (n) d'une cellule « normale » (2n) ;
- La ségrégation indépendante : les **caractères*** s'héritent de manière indépendante (les gènes responsables de leur expression sont portés par les chromosomes).

Ces trois « lois » constituent ce que l'on peut aujourd'hui appeler la *théorie de Mendel*, c'est-à-dire la vision standard ou stabilisée que l'on en a. Même si dans le réel, peu de

✓ _____

¹⁸ Ce que l'on appelle ainsi « lois », ce sont des modèles qui sont à la réalité ce que les cartes routières sont au terrain.

situations peuvent se résumer à cette théorie, la vision standard permet de communiquer, de faire apprendre à d'autres le modèle simple mais suggestif qu'on appelle « lois de Mendel ».

{ENCARTS 20 ET 21}

2.4. Deux exemples permettant de tester si l'on a compris le modèle de Mendel


2.4.1. Exemple de croisement à un caractère après relecture du modèle de Mendel

Reprenons maintenant, avec la vision que l'on a entre 1900 et 1910, l'exemple du croisement d'une **lignée pure*** à graines lisses (LL) et d'une **lignée pure*** à graine ridées (rr), comment va-t-on représenter les résultats de ce croisement ?

Depuis sa mise au point en 1906 par Punnett, on symbolise un croisement à l'aide d'un tableau spécial (échiquier de Punnett). Il permet de manière assez simple d'établir tous les résultats possibles de ce croisement.

• Les hybrides de la F1

Une plante **homozygote*** de **génotype*** lisse (LL) est croisée avec une plante **homozygote*** de **génotype*** ridé (rr). Tous les **gamètes*** issus de la plante à graines lisses portent l'**allèle*** L et tous ceux issus de la plante à graines ridées, l'allèle r. En s'unissant, ces gamètes donnent des graines (ce sont les **hybrides*** de la **F1*** ou première génération) qui ont toutes un **génotype*** Lr et un **phénotype*** lisse (puisque « lisse » est le caractère **dominant***), elles sont donc **hétérozygotes*** pour le caractère « forme de la graine ».





<i>Oosphères*</i> →	L
<i>Grains de pollen*</i> ↓	
r	Lr = 

génotype phénotype

Remarque : que ce soit le père ou la mère qui soit LL ou rr, le résultat du croisement sera exactement le même ! Mais cela ne va de soi, c'est un résultat scientifique (cela a été confirmé par des expérimentations).

• **La seconde génération F2**

Si on procède à l'**autofécondation*** de plantes issues des graines de la **F1*** (les **oosphères*** d'une plante sont fécondés par les grains de **pollen*** issus de la même plante). La répartition des caractères étant **aléatoire***, il y aura statistiquement autant d'**oosphères*** que de grains de **pollen*** L ou r. On peut symboliser ce croisement par : Lr x Lr.

<i>Oosphères</i> →	L	r
<i>Grains de pollen</i> ↓		
L	LL = 	Lr = 
r	Lr = 	rr = 
	génotype phénotype	génotype phénotype

De ce tableau, on peut déduire que deux sortes de graines peuvent être obtenues : des lisses et des ridées dans la proportion théorique trois graines lisses (LL + 2 Lr) pour une ridée (rr).


2.4.2. Exemple de croisement à deux caractères après relecture du modèle de Mendel

Comme annoncé, nous allons maintenant examiner un croisement de plantes **homozygotes*** pour deux **caractères***. Nous choisissons les caractères suivants : « couleur de la graine » et « forme de la graine ». Par des expériences antérieures, on sait que la couleur jaune et la forme lisse sont **dominantes***, la couleur verte et la forme ridée, **récessives***. Ces caractères obéissent à la loi de ségrégation des caractères, c'est-à-dire qu'ils se séparent indépendamment l'un de l'autre. À la lumière de la théorie chromosomique, cela signifierait

donc qu'ils sont situés sur des chromosomes différents qui sont distribués aléatoirement* lors de la méiose*.

On croise une plante **homozygote*** à graines jaunes et ridées (JJ ; rr) et une plante **homozygote*** à graines vertes et lisses (vv ; LL).





• **Les hybrides de la F1**













<i>Oosphères</i> →	J ; r
<i>Grains de pollen</i> ↓	
v, L	Jv, Lr = 
	génotype phénotype

Tous les hybrides de la F1 sont de génotype « Jv ; Lr » et de phénotype graines jaunes et lisses. Ils sont hétérozygotes.

• **La seconde génération F2**

Si on procède à l'**autofécondation*** de plantes issues des graines de la **F1***, quelle descendance devrait-on obtenir ? Rappelons une fois encore que la répartition des caractères (des gènes dont ils dépendent et donc des chromosomes qui les portent) est **aléatoire***. Les allèles vont se répartir indépendamment l'un de l'autre, ce qui donnera pour chaque gamète quatre combinaisons possibles.

<i>Oosphères</i> →	J, L	J, r	v, L	v, r	
<i>Grains de pollen</i> ↓					
J, L	JJ, LL 	JJ, Lr 	Jv, LL 	Jv, Lr 	génotype
J, r	JJ, Lr	JJ, rr	Jv, Lr	Jv, rr	génotype
					phénotype

					phénotype
v, L	Jv, LL	Jv, Lr	vv, LL	vv, Lr	génotype
					phénotype
v, r	Jv, Lr	Jv, rr	vv, Lr	vv, rr	génotype
					phénotype

Dans ce type de croisement, la proportion des graines obtenues s'établirait comme suit : 9 graines jaunes et lisses, 3 graines jaunes et ridées, 3 graines vertes et lisses et 1graine verte et ridée (9/3/3/1). Cette prévision correspond aux résultats que Mendel a obtenu en faisant ce type d'expériences, ce qui l'a conforté dans l'idée de la validité de son modèle. [{ENCART 22}](#)

Il est important de garder à l'esprit que ces tableaux ne donnent que des **probabilités d'apparition** et non le nombre précis que l'on obtient à chaque croisement ! Pour se rapprocher des prédictions théoriques, il faut réaliser un très grand nombre d'expériences de croisements. C'est ce que Mendel fit, il a observé des milliers de graines pour tester son modèle théorique. [{ENCART 23}](#)

2.5. Maladies héréditaires que l'on peut expliquer avec le modèle de Mendel.

Grâce au modèle mendélien¹⁹, on peut, dans des familles à risque estimer les probabilités qu'il y a d'avoir un enfant malade pour diverses maladies dont la mucoviscidose ou la chorée de Huntington, par exemple.

✓ _____

¹⁹ Nous parlons volontairement de « modèle mendélien » plutôt que de « modèle de Mendel » parce qu'il s'agit d'un modèle inspiré de celui de Mendel mais relu à la lumière de connaissances qui lui sont postérieures.

2.5.1. La mucoviscidose : une maladie récessive

« La mucoviscidose, comme son nom l'indique, est liée à un problème de mucus. Lorsque les poumons sont sains, leurs cellules produisent un mucus fluide. Ce mucus va tapisser les parois des voies respiratoires et retenir les poussières et bactéries que l'on respire afin de permettre de mieux les évacuer ensuite. Dans le cas de la mucoviscidose, la viscosité du mucus empêche les cils vibratoires de fonctionner et entraîne une obstruction progressive des voies respiratoires. Les microbes y prolifèrent, entraînant infections respiratoires et bronchites chroniques. Des lésions pulmonaires irréversibles apparaissent et finissent par conduire à une insuffisance respiratoire chronique. La mucoviscidose touche aussi l'appareil digestif. Le mucus trop épais obstrue également les fins canaux excrétoires du pancréas. Les digestifs du pancréas restent englués dans les sécrétions visqueuses et ne peuvent plus accomplir leur tâche initiale: la digestion et l'assimilation des matières nutritives. Cette insuffisance pancréatique provoque une sous-alimentation. »²⁰

Cette maladie (aussi connue sous le nom de *fibrose kystique*) touche en moyenne 1 nouveau-né sur 2500 en Europe, ce qui en fait une des maladies graves les plus fréquentes chez nous. L'espérance de vie moyenne est aujourd'hui d'environ 30 ans (elle n'était que de 5 ans en 1960) et les patients décèdent le plus souvent de complications infectieuses au niveau de l'appareil respiratoire.

Comment se transmet cette maladie ? Le modèle de Mendel permet de le comprendre de manière assez simple. Pour transmettre la maladie à l'enfant, on a constaté que les deux parents doivent être porteurs du gène responsable de la maladie (il est situé sur le chromosome 7 et a été repéré en 1989), c'est-à-dire qu'ils aient tous les deux un allèle modifié et qui est donc récessif. Ils sont donc tous deux hétérozygotes et ont le génotype Nm, avec N pour

✓ _____

²⁰ Association belge de lutte contre la mucoviscidose sur le site internet :

http://www.muco.be/illness/fr/index_1.html. Autre site internet : <http://www.cf-web.org/what-is-cf.html>,

l'allèle normal (dominant*) et m pour l'allèle « mucoviscidose » (récessif*). L'enfant ne sera malade que s'il a hérité des deux allèles modifiés.

<i>Ovules</i> →	N	m	
<i>Spermatozoïdes</i>			
N	NN <i>normal</i>	Nm <i>normal</i>	Génotype Phénotype
m	Nm <i>normal</i>	mm <i>malade</i>	Génotype Phénotype

À chaque naissance d'un enfant d'un couple d'hétérozygotes Nm, il y a :

- 1 risque sur 4 (25 %) d'avoir un enfant sain, non porteur du gène déficient (de génotype NN)
- 1 risque sur 2 (50 %) d'avoir un enfant sain, porteur du gène déficient (de génotype Nm)
- 1 risque sur 4 (25 %) d'avoir un enfant atteint de la maladie (de génotype mm)

La mucoviscidose est une maladie **récessive** (elle ne se développe que quand on est homozygote récessif). Quand il y a un ou des membres d'une des deux (ou les deux) familles atteint(s) de la maladie, la femme enceinte peut demander un dépistage prénatal de la maladie chez son foetus.

« LA MUCOVISCIDOSE EN CHIFFRES

1 belge sur 20 est porteur du gène

1500 enfants ou jeunes adultes en sont atteints

Chaque semaine, 1 enfant atteint de mucoviscidose naît en Belgique

On peut dépister la maladie à partir de la 10ème semaine de grossesse

Coût du traitement quotidien à charge du patient: entre 5.000 et 30.000 Fb par mois

À 20 ans, un patient souffrant de mucoviscidose a passé en moyenne l'équivalent de 3 années à "faire sa kiné" »²¹

✓ _____

²¹ Voir la note 12

? **Question ?** : Imaginons que le père soit porteur de la maladie (Nm) et la mère malade (mm)²², quelle probabilité ont-ils d'avoir un enfant malade ? (le cas inverse est aussi imaginable).

2.5.2. La chorée de Huntington : une maladie dominante

Cette maladie, décrite en 1872 par le médecin anglais Huntington, est une maladie que l'on appelle « neurodégénérative » parce qu'elle est caractérisée par une détérioration progressive des cellules nerveuses, entraînant une altération grave des capacités physiques et intellectuelles. La personne malade perd peu à peu son autonomie (perte du contrôle des mouvements et des facultés mentales) et devient dépendante pour tous les actes de la vie quotidienne. Cette maladie est parfois difficile à diagnostiquer parce qu'on peut la confondre avec des troubles psychiques (maladresse, nervosité, perte d'équilibre, incoordination, troubles du caractère, etc.). Il n'existe pas de thérapie à l'heure actuelle.

Cette maladie dépend d'un gène situé sur le chromosome 4 (ce gène a été identifié en 1993) ;

Il existe des formes juvéniles (les altérations débutent tôt et évoluent vers la mort dans les cinq ans) et des formes « âgées » (débutent vers 40 ans et évoluent sur une quinzaine d'années) ;

On compte environ 5 cas sur 100 000 ;

la fréquence est identique chez l'homme et la femme.²³

L'histoire familiale est déterminante pour son diagnostic. On sait que le gène qui cause cette maladie est **dominant**. S'il y a un ou plusieurs cas dans la famille, quelles sont les risques de

✓ _____

²² ce qui est plausible vu l'allongement de la durée de vie des malades.

²³ source internet, site de l'association Huntington France :

<http://orphanet.infobiogen.fr/associations/HUNTINGTON/HUNTINGTON.html>

transmettre la maladie à sa descendance ? Comme il s'agit d'un gène dominant, il suffit de recevoir l'allèle modifié pour être malade.

Soit, par exemple, une mère « normale » et un père atteint de chorée (ça peut aussi être l'inverse bien sûr). Le génotype de la mère est « nn » et celui du père « Cn » (n pour normal et C pour gène de la chorée)

	<i>Ovules</i> →	n	
<i>Spermatozoïdes</i>			
C		Cn	Génotype
		<i>malade</i>	Phénotype
n		nn	Génotype
		<i>normal</i>	Phénotype

Ici, il y a **un risque sur deux** d'avoir, à chaque grossesse, un enfant atteint de la maladie ! Dans les familles à risque, un dépistage peut être proposé en début de grossesse.

? Question ? : Si le père (ou la mère) était homozygote « CC », quelle serait la probabilité d'avoir un enfant malade ? Ce cas est-il plausible ? Quelles conditions faudrait-il réunir pour avoir un tel homozygote ?

2.5.3. Conclusion provisoire

Ces deux exemples montrent qu'une bonne compréhension du modèle mendélien permet de saisir comment peuvent se transmettre certaines maladies à la descendance. Voyons maintenant si beaucoup de maladies répondent à ces critères.

2.6. Des cas où le modèle mendélien s'applique mal

2.6.1. Monogénie* - polygénie* : les caractères visibles dépendent d'un ou de plusieurs gènes

Dans les deux exemples vus, on peut dire que la maladie est provoquée par la modification d'un seul gène, c'est pourquoi on dit qu'elle est **monogénique***. Cependant, les caractères monogéniques*, qu'ils provoquent des maladies ou non, sont **rare**s (environ 6 000 gènes concernés sur les quelques 50 à 100 000 gènes que posséderait un individu). La plupart des traits visibles (taille, forme du nez, couleur des cheveux, des yeux, etc.) dépendent en fait de l'expression de plusieurs gènes (**polygénie***) distincts qui « collaborent » à la mise en place de ces caractères visibles. Nous approfondirons cette idée plus loin, dans la génétique moléculaire.

Il faut aussi savoir que l'environnement (le milieu dans lequel on vit, qu'il soit social, culturel ou lié aux conditions environnementales) et l'éducation que l'on reçoit interviennent dans la mise en place de ce que nous sommes en tant que personne. Certaines maladies peuvent aussi être causées par l'interaction d'éléments de l'environnement et d'éléments génétiques prédisposants : on parle alors de maladies plurifactorielles (qui dépendent de plusieurs facteurs) comme par exemple, l'hypertension artérielle, les maladies cardio-vasculaires, certains cancers, etc.

Enfin, le gène n'est pas seul responsable d'une maladie : s'il induit une modification, celle-ci se répercute au niveau des réactions qui ont lieu dans les cellules et c'est l'ensemble des modifications apportées au système qui entraîne le développement d'une maladie. **{ENCARTS 24 ET 25}**

2.6.2. Polyallélie : plusieurs allèles pour un seul gène

Comme nous l'avons déjà dit, Mendel n'avait pas choisi le pois au hasard, mais il ne savait pas à quel point ce choix a été favorable (provisoirement) pour tester son modèle théorique. En effet – on l'apprendra plus tard – le pois possède sept paires de **chromosomes***. Et, les sept couples de **caractères*** choisis par Mendel se trouvent chacun sur une paire de

chromosomes différente. Donc, les sept paires de caractères choisies se transmettent indépendamment les unes des autres et c'est ce qui lui permettra de s'approcher des résultats attendus dans les croisements à plusieurs caractères. Mais il n'en va pas toujours ainsi.

Mendel lui-même en fera l'expérience quand il tentera d'étendre ses recherches aux **hybrides*** d'autres plantes comme le pois de senteur, par exemple. Il avait choisi comme caractère la couleur de la fleur et croisé deux **lignées pures***, une à fleur pourpres et une à fleurs blanches. Les **hybrides*** de la **F1*** avaient tous des fleurs roses !

Comment Mendel explique-t-il ce résultat ? Il propose une interprétation en fonction de son modèle théorique, mais on s'accorde aujourd'hui pour dire qu'elle ne tient pas la route. Selon lui, plusieurs caractères couleurs interviendraient. Chaque caractère couleur se comporterait comme les caractères précédemment décrits (couleur de la graine, forme de la graine, etc.). Seulement, dans son explication, tous les caractères « couleur » auraient la couleur blanche comme caractère **récessif***. On estime aujourd'hui que cette explication ne tient pas la route parce qu'on n'a jamais démontré expérimentalement que deux **gènes*** différents puissent avoir un **allèle*** identique.

Chez un individu, les chromosomes peuvent être classés par paire. Pour un gène donné situé sur une paire de chromosomes donnée, l'individu ne pourra donc posséder que deux allèles. Or, on s'est rendu compte qu'un gène peut se présenter sous plus de deux formes différentes (avoir plusieurs allèles), ce qu'on appellera la **polyallélie***. Ainsi, actuellement explique-t-on par la polyallélie la « couleur de la fleur » chez le pois de senteur. Le gène couleur a plus de deux allèles mais dans chaque plante, seul deux allèles sont exprimés, ceux portés par les chromosomes de cette plante. Les groupes sanguins humains sont une autre exemple de polyallélie.

2.6.3. Qui peut donner du sang à qui ou recevoir du sang de qui ? : un exemple de polyallélie, les groupes sanguins ABO

Chez l'homme, les groupes sanguins sont, entre autres, déterminés par ce que l'on appelle « le système ABO ». On y trouve quatre groupes sanguins bien connus : A, B, AB et O. Pratique et expérimentation ont rapidement montré (vers 1900) que les transfusions sanguines ne peuvent

être effectuées sans risques que si on respecte la compatibilité entre groupes sanguins. Ce qui caractérise les groupes sanguins du système ABO, c'est la présence ou l'absence d'une protéine particulière sur la membrane des cellules sanguines ou globules rouges.

On sait que l'allèle A code pour une protéine A, l'allèle B pour une protéine B, tandis que l'allèle O ne donne pas lieu à la synthèse de telles protéines et est récessif. Il s'agit bien d'un cas de polyallélie puisqu'on trouve trois allèles pour un même gène. Comme un individu ne peut avoir que deux allèles d'un gène donné (un qui vient du père, l'autre de la mère), différentes combinaisons sont possibles d'un point de vue génotypique et phénotypique :

- ✓ les individus de génotype AA ou AO ont le phénotype A, ils sont du groupe sanguin A
- ✓ les individus de génotype BB ou BO ont le phénotype B, ils sont du groupe sanguin B
- ✓ les individus de génotype AB ont le phénotype AB, ils sont du groupe sanguin AB
- ✓ les individus de génotype OO ont le phénotype O, ils sont du groupe sanguin O

Si on transfuse du sang d'un individu du groupe A à un individu du groupe O (qui n'a aucune protéine dans sa membrane), l'organisme de l'individu O ne reconnaît pas la protéine A. Les globules rouges transfusés sont considérés comme « corps étrangers » par l'organisme et provoquent une réaction de défense : tous les globules rouges s'agglutinent, ce qui peut provoquer des troubles graves chez le patient transfusé. Par contre, si on transfuse du sang d'un individu A à un individu du groupe AB, l'organisme de ce dernier reconnaît la protéine A (elle est présente sur ses propres globules rouges) et il ne se passe rien.

Comment peut-on effectuer des transfusions sans risques ?

- **Le groupe A** : peut recevoir du sang A (même protéine de membrane) ou O (pas de protéine de membrane) ;
- **Le groupe B** : peut recevoir du sang B ou O ;
- **Le groupe AB** : peut recevoir du sang A, B, AB ou O ;
- **Le groupe O** : peut seulement recevoir du sang O.

C'est pourquoi, on appelle parfois le sang de type O « donneur universel » et celui de type AB, « receveur universel ».

Toutefois, dans la pratique, les transfusions sanguines tiennent aussi compte de l'appartenance de l'individu à un autre système sanguin, le « système Rhésus » qui est génétiquement déterminé par deux allèles : + (= présence d'un autre type de protéine dans la membrane des globules rouges) et – (= absence de cette protéine). Il existe encore bien d'autres systèmes sanguins qui contribuent à définir notre identité et à nous distinguer les uns des autres, mais nous n'entrerons pas dans ces détails ici.

2.7. L'apport de l'école morganienne

De nombreuses équipes de chercheurs ont tenté, via divers types de croisements, de tester la théorie mendélienne et la théorie chromosomique de l'hérédité, bref d'essayer de comprendre le mode de fonctionnement des **gènes*** et donc de transmission des **caractères***. Retenons notamment l'équipe de l'américain Thomas Hunt Morgan qui, dans les années 1910 et suivantes, a pratiqué de nombreux croisements sur des drosophiles (petites mouches) et proposé des modélisations intéressantes de cette transmission. [{ENCART 26}](#)

Pour « contrôler » les croisements qu'ils effectuent, Morgan et ses collaborateurs ont choisi l'étude de **caractères*** comme la couleur des yeux, la longueur des ailes, la couleur du corps, etc.

L'usage en biologie est d'appeler :

- ✓ espèce ou type « **sauvage*** », les animaux présentant les caractères les plus fréquemment rencontrés dans la nature (càd, le **phénotype*** qui prédomine dans les conditions naturelles). Généralement le caractère **sauvage*** est symbolisé par un « + »
- ✓ espèce ou type « **mutant** », les animaux présentant des **caractères*** peu fréquents dans la nature. Le caractère **mutant*** est généralement symbolisé par la première (ou les deux premières) lettre du terme qui désigne la **mutation***.

Par exemple, la mutation « corps noir » est symbolisée par « b » pour « black » (la minuscule indique qu'il s'agit d'un caractère muté **récessif***), la mutation aile réduite (vestigial en anglais) par vg (les minuscules pour dire qu'il s'agit d'un caractère muté **récessif***), etc. Les différents caractères étudiés sont la plupart du temps pathologiques (au sens des maladies génétiques chez l'homme). [{ENCART 27}](#)

À mesure que s'intensifient les croisements, des anomalies au modèle de Mendel se présentent : certains groupes de **caractères*** semblent liés et ne se transmettent pas de manière indépendante (liaison des gènes), certaines **mutations*** semblent uniquement se transmettre à un sexe particulier, certains croisements donnent plus de **phénotypes*** que ce que l'on s'attendrait à avoir selon le modèle mendélien, etc. Quelles explications donner à ces anomalies ? Comment les modéliser ? Faut-il remettre le modèle de Mendel en question ? Et d'ailleurs, le problème se pose-t-il ainsi ?

2.7.1. Des gènes transmis ensemble : les groupes de liaison*

Lors d'autres expériences, l'équipe de Morgan observe que le nombre de **phénotypes*** (les différents types de mouches) obtenus est moins élevé en faisant un croisement à deux **caractères*** que la prévision théorique basée sur le modèle de mendélien.

exemple : Si on croise des mouches « **sauvages*** » au corps gris et aux ailes longues (il s'agit ici d'individus **homozygotes*** pour ce **caractères*** = de **race pure*** = de **génotype*** « + +, + + ») avec des mouches **mutantes*** « black » et « vestigial » (c'est le nom donné à ces **mutations*** : ces mouches ont un corps noir et des ailes atrophiées) également de **races pures*** (soit de **génotype*** b b, vg vg).

	Mère →		
		+,+	+,+
Père ↓			
	b, vg	+b, +vg	+b, +vg
	b, vg	+b, +vg	+b, +vg

Tous les individus de la **F1*** ont l'aspect **sauvage***. La première génération est homogène comme on pouvait le prévoir avec le modèle de Mendel. En effectuant ce que l'on appelle un croisement de retour, c'est-à-dire le croisement entre un mâle de la **F1*** « + b, + vg » et une femelle « b b, vg vg », on s'attend à trouver :

	Mère →		
Père ↓		b, vg	

+, +	+b, +vg	corps gris, ailes longues
+, vg	+b, vg vg	corps gris, ailes atrophiées
b,+	bb, +vg	corps noir, ailes longues
b, vg	bb, vgvg	corps noir, ailes atrophiées
	génotype	phénotype

Les résultats observés par l'équipe de Morgan ne concordent pas avec ces prévisions théoriques, ils n'observent que deux **phénotypes*** (corps gris, ailes longues et corps noir ailes atrophiées ; soit les deux types parentaux) au lieu des quatre théoriquement possibles. Que s'est-il passé ?

L'équipe de Morgan reprend l'idée de liaison des gènes, proposée quelques années plus tôt par Sutton, et propose le **modèle** suivant : *les gènes* de la couleur du corps et de la longueur des ailes sont sur le même chromosome et sont transmis ensemble, il forment un « groupe de liaison* »*. Tout se passe comme si on effectuait un croisement à un seul caractère puisque lors de la **méiose***, c'est le chromosome en bloc qui est transmis. Les gènes qui se trouvent sur un même chromosome sont liés et forment un groupe de liaison.

Après de nombreuses expériences de croisements, l'équipe de Morgan établit quatre **groupes de liaison*** chez la drosophile, ce qui correspond au nombre de paires de chromosomes présents dans ces cellules (autrement dit, le nombre de chromosomes caractéristique de la drosophile est 8). Cette observation est un argument de plus en faveur de la théorie chromosomique de l'hérédité et de l'idée de **gènes liés***. D'autres études sur d'autres organismes donneront des résultats similaires : on trouve toujours autant de **groupes de liaisons*** que de paires de chromosomes. {ENCART 28}

2.7.2. Chromosomes lié au sexe

2.7.2.1. Les résultats expérimentaux de Morgan et de son équipe

L'équipe de Morgan met aussi en évidence lors d'autres expériences de croisement que certaines **mutations*** semblent n'affecter que les individus mâles.

Ils trouvèrent parmi toute la collection d'insectes issus des croisements, une mouche aux yeux blancs (d'habitude, les drosophiles ont des yeux rouges) et, cette mouche était un mâle. Ils décidèrent alors de croiser ce mâle avec une femelle normale aux yeux rouges. Les mouches obtenues en première génération avaient toutes les yeux rouges. Le caractère **sauvage*** (yeux rouges) pouvait donc être considéré comme **dominant***. Ensuite, ils croisèrent entre elles des mouches de cette **F1***. Selon le modèle de Mendel, ils devaient obtenir environ trois mouches aux yeux rouges pour une aux yeux blancs. Ce fut le cas, mais en y regardant de plus près, ils s'aperçurent que *toutes les mouches qui avaient les yeux blancs étaient des mouches mâles*. Ils proposèrent comme explication qu'il devait exister une relation entre le sexe de la mouche et la couleur de ses yeux.

En 1902 déjà, un chercheur avançait l'**hypothèse** qu'un type particulier de chromosome est associé à la détermination du sexe de l'individu qui le porte, non seulement chez les insectes mais peut-être aussi chez les autres espèces. Les anomalies constatées par Morgan et son équipe pourraient donc s'expliquer par ce phénomène. Et ce, d'autant que des examens cytologiques* montrèrent que, chez la mouche femelle, les quatre paires de chromosomes sont constituées de chromosomes homologues (tous semblables deux à deux) alors que chez le mâle on trouve six **chromosomes homologues*** (trois paires) et deux chromosomes distincts, un grand et un petit. On a désigné par **autosomes*** les **chromosomes homologues*** deux à deux et par **chromosomes sexuels*** ou **hétérochromosomes** les deux autres qui sont responsables de l'orientation du sexe de l'individu. Le chromosome qui a une forme de « bâtonnet » a été ensuite appelé et symbolisé par X et l'autre, plus petit et en forme de « crochet », Y.

Les biologistes ont trouvé des hétérochromosomes* chez toutes les espèces sexuées. Généralement, la présence de deux chromosomes X (symbolisés par XX) caractérise la femelle et la présence d'un chromosome X et d'un Y (symbolisés par XY) est caractéristique du mâle. Cependant, chez certaines espèces (les oiseaux et les papillons), c'est l'inverse, c'est-à-dire que c'est le mâle qui a deux chromosomes X et la femelle deux chromosomes différents (XY). Différentes anomalies sexuelles existent et il semble également que la détermination du

sexe ne soit pas aussi simple qu'on ne le pensait et ne dépendent pas uniquement de la présence de ces chromosomes.

2.7.2.2. Les maladies humaines liées aux chromosomes sexuels

Chez l'être humain aussi, certaines mutations affectent des gènes présents sur le chromosome X.

- ✓ L'homme portant un chromosome X et un chromosome Y, toute maladie liée à une (ou des) mutation(s) située(s) sur le chromosome X (qu'elle soient dominante ou récessive) devrait normalement se développer.
- ✓ Par contre chez la femme (qui a deux chromosomes X), la maladie ne se développera (si elle est récessive) que si la femme est homozygote pour le gène muté.

L'hémophilie et le daltonisme sont deux caractères liés au sexe bien connus.

L'hémophilie

L'absence d'une substance nécessaire à la coagulation du sang est responsable de cette maladie. C'est pourquoi, chez les hémophiles, il est difficile d'arrêter un saignement. Ils pourraient mourir d'une blessure bénigne pour une personne normale. Aujourd'hui, il existe des traitements (qui ne sont pas sans risques si on se souvient de « l'affaire du sang contaminé » en France). Comment se transmet la maladie ? Souvenons-nous du modèle mendélien, il pourra nous aider.

? Questions ? Soit un couple composé d'une femme porteuse du gène de l'hémophilie ($X^N X^h$, X^N pour chromosome X normal et X^h pour chromosome X porteur du gène de l'hémophilie) et d'un homme hémophile ($X^h Y$), quelle sera leur descendance ?

Soit un couple formé d'une femme hémophile (X^hX^h) et d'un homme normal ($X^N Y$), quelles risques ont-ils d'avoir un enfant hémophile ? Cet enfant sera-t-il une fille ou un garçon ?

La famille royale d'Angleterre est un cas célèbre d'hémophilie, on peut suivre la transmission de la maladie à travers leur arbre généalogique.

Le daltonisme

Le daltonisme, c'est la difficulté de distinguer le rouge du jaune. Ces deux couleurs apparaissent au « daltonien » comme deux nuances de gris. C'est, comme l'hémophilie, un caractère lié à une mutation sur un gène porté par le chromosome X.

? **Question ?** À votre avis, est-il fréquent de trouver une femme daltonienne ? Quel type de génotype doivent avoir ses parents pour que se produise un tel cas de figure ?

2.7.3. Rupture de liaison — recombinaison

Alors qu'ils procèdent à des expériences classiques de croisement à deux **caractères*** entre des drosophiles **sauvages*** (corps gris et ailes longues) et des drosophiles à corps noir et ailes vestigiales (revoir l'exemple ci-avant), Morgan et son équipe font l'observation suivante : dans un croisement de contrôle entre des femelles de la **F1*** et des mâles **sauvages***, quatre **phénotypes*** apparaissent et non deux comme prévu par la liaison des gènes, montrée auparavant.

Père → Mère ↓	b, vg	Proportions observées
+, +	+b, +vg	9,25 %
+, vg	+b, vg,vg	9,25 %
b,+	bb, +vg	40,75 %
b, vg	+b, +vg	40,75 %

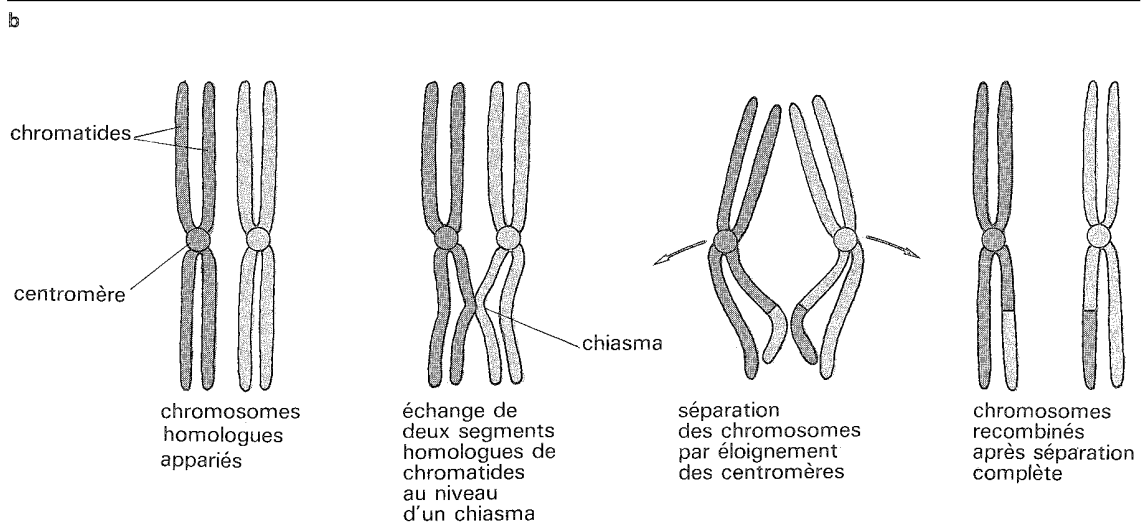
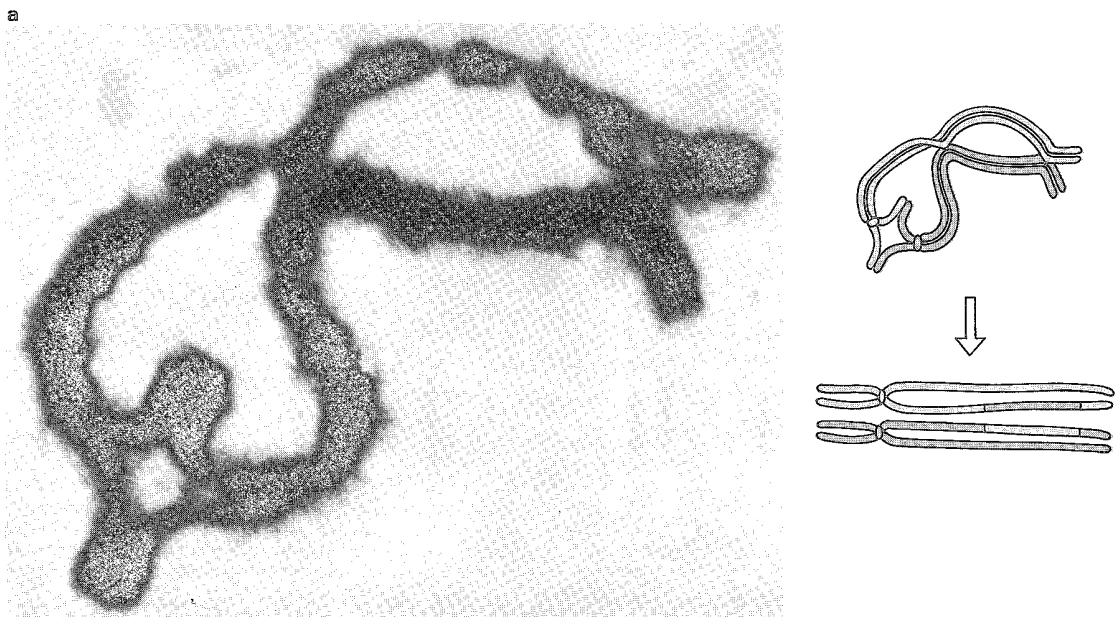
Comme on le voit dans le tableau ci-dessus, les proportions trouvées ne correspondent pas non plus aux proportions théoriques attendues pour un croisement à deux caractères. Comment l'expliquer ? Pour obtenir les deux **phénotypes*** supplémentaires, il faut imaginer que les **gènes*** se comportent comme s'ils étaient indépendants (c'est-à-dire situé sur deux chromosomes différents, revoir la première loi de Mendel). Or les précédentes expériences ne s'expliquent bien que si l'on admet que les gènes codant pour la couleur du corps et la longueur des ailes sont liés, autrement dit, situés sur un et un seul chromosome.

Comment s'en sortir ? Il fallait alors imaginer que les deux gènes avaient pu être séparés. Morgan supposa un « échange » entre les deux **chromosomes homologues***, c'est l'**hypothèse du crossing over***. Les « bras » de deux chromosomes homologues (les biologistes utilisent le terme de « chromatide » pour désigner le « bras » d'un chromosome) s'enjambraient, il y aurait ensuite une cassure et un échange entre les bras, ce qui aboutirait à un réarrangement des gènes.

Figure 5 : exemple de recombinaison entre deux chromosomes²⁴.

✓ _____

²⁴ Cette figure est extraite de *Biologie Terminale D*, Bordas, Paris, 1983, p.84.



Les chromosomes homologues se croisent et s'unissent parfois en certains points ou chiasmas. Il peut en résulter des échanges de matériel génétique entre deux chromosomes : c'est le phénomène d'enjambement ou « crossing-over ». a-Analyse d'un exemple : deux chromosomes du criquet. b-Autre exemple (schéma simplifié).

L'enjambement des bras de **chromosomes homologues*** a été vu au microscope et décrit la première fois par le cytologiste belge F.A. Janssens en 1909 sous le nom de *chiasma*. Plus tard, des techniques de coloration différentes des **chromosomes homologues*** ont permis de mettre en évidence cet échange de matériel entre chromosomes homologues. Par ailleurs, il semble que le crossing over survienne uniquement chez la femelle pour les drosophiles, ce qui explique le résultat obtenu par Morgan et son équipe lors de leur croisement de retour.

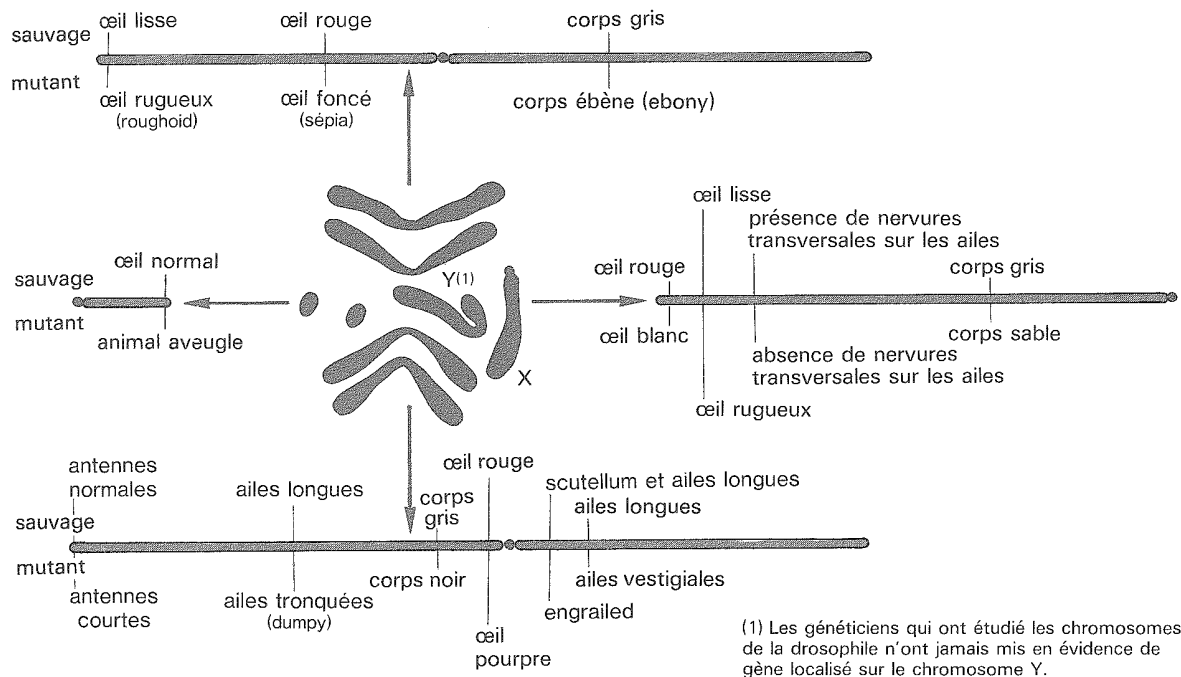
Ce phénomène est appelé **recombinaison** parce qu'il permet une combinaison différente des **gènes*** par rapport aux parents. Après des expériences répétées, Morgan et son équipe déduisirent que le pourcentage de recombinants (c'est-à-dire le nombre d'individus ayant une combinaison de **gènes*** différente de celle des parents) est proportionnel à la distance entre les gènes si l'on suppose que ceux-ci sont disposés linéairement, l'un à la suite de l'autre (comme les perles d'un collier) sur le chromosome. Ce qui signifie que :

- plus les **gènes*** sont éloignés l'un de l'autre, plus ils ont de chances de subir un crossing over, c'est-à-dire, plus ils ont de risques d'être recombinés (le pourcentage de recombinants est élevé)
- plus les **gènes*** sont proches l'un de l'autre, moins ils ont de chances d'être recombinés (pourcentage de recombinants faible)

Après avoir effectué de nombreuses expériences sur de nombreux **gènes*** (donc de nombreux **caractères*** visibles), Morgan et son équipe arrivent à proposer une carte chromosomique, c'est-à-dire qu'ils deviennent capables de donner une position relative des gènes sur le chromosome ; ils sont capables de situer l'agencement linéaire des gènes sur le chromosome.

Par exemple, s'il travaille avec les trois caractères A, B et C et qu'il observe lors d'expériences de croisement que le pourcentage de recombinaison entre A et B est de 10% et entre B et C de 15 %, il en déduit que A et B sont plus proches que B et C mais on ne connaît pas l'ordre dans lequel ils sont. S'il obtiennent comme pourcentage de recombinaison entre A et C 5 %, la séquence des gènes doit être B-A-C. En parvenant à déterminer trois à trois les pourcentages de recombinaison des **gènes liés***, Morgan et son équipe sont parvenus à établir une carte qui donne la position relative des gènes sur le chromosome. On parle d'une carte factorielle (elle donne la position relative des « facteurs » observés).

Figure 6 : un exemple de carte factorielle chez la drosophile²⁵.



Le pourcentage de recombinaisons entre deux gènes donnés étant toujours le même, Morgan a utilisé cette valeur pour traduire la distance qui existe entre ces gènes sur le chromosome. Ceci lui a permis d'établir la position relative de nombreux gènes sur les chromosomes de la drosophile, et d'obtenir ainsi la carte factorielle de chacun des chromosomes. L'unité de distance entre les gènes est 1 % de recombinaisons.

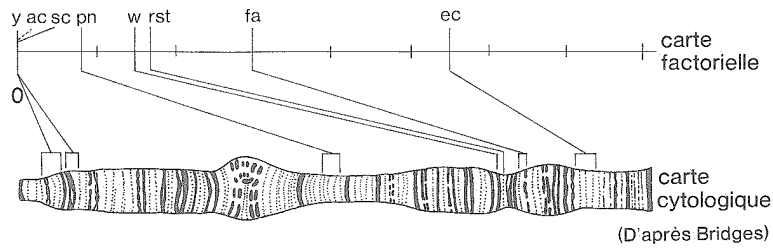
Au niveau de la cellule, les cytologistes ont montré que les chromosomes apparaissent comme marqués par des bandes transversales, ce qui corrobore l'hypothèse d'une disposition linéaire des gènes.

Figure 7 : comparaison entre une carte factorielle et une carte cytologique d'un des bras du chromosome X de la drosophile²⁶.

✓ _____

²⁵ Cette figure est extraite de *Biologie Terminale D*, Bordas, Paris, 1983, p.91.

²⁶ Cette figure est extraite de *Biologie Terminale D*, Bordas, Paris, 1983, p.93.



Comparaison entre la carte factorielle et la carte cytotogique d'un des bras du chromosome géant X chez la drosophile : si l'ordre des gènes est le même, il n'y a pas cependant une correspondance exacte des distances relatives.

La génétique chromosomique a continué à se développer sur la drosophile, mais aussi bien sûr sur d'autres espèces.

Pour résumer, l'école morganienne apporte trois modèles explicatifs intéressants à la génétique :

- les **groupes de liaisons** : en l'absence de crossing-over ou C.O. (voir plus bas), tous les gènes présents sur un chromosome sont transmis en bloc à la descendance, on dit qu'ils sont liés. On trouve toujours autant de groupes de liaison que de paires de chromosomes ;
- le **sex** d'un individu est orienté par deux chromosomes particuliers, les **hétérochromosomes**. Généralement, la femelle a deux chromosomes X et le mâle un X et un Y. Certaines maladies dépendant de gènes portés par le chromosome X sont transmises presque uniquement aux mâles ;
- le phénomène de **crossing-over ou enjambement** : il consiste en un échange de matériel héréditaire entre les bras de deux chromosomes homologues. Ce phénomène entraîne une **recombinaison** des gènes. Le pourcentage de « recombinants » est proportionnel à la distance entre les gènes ;

Le phénomène de recombinaison a également permis, suite à un très grand nombre d'expériences variées, d'établir des **cartes factorielles** qui donnent l'emplacement relatif des gènes sur les chromosomes.

Chapitre 3 - la génétique d'aujourd'hui : la génétique moléculaire

{ENCART 29} Il peut être pratique de considérer que la génétique actuelle, aussi appelée génétique moléculaire a débuté avec l'identification de la molécule porteuse de l'hérédité au début des années cinquante. Cette nouvelle bifurcation dans la tentative de modélisation de l'hérédité a vu le jour suite, entre autres, au développement de la biochimie et des techniques d'investigations.

Avec la génétique chromosomique, les scientifiques sont devenus convaincus du rôle des chromosomes dans l'hérédité. Des analyses moléculaires conduisent à penser que les chromosomes sont constitués de molécules appelées **acides nucléiques** et de **protéines**. Les acides nucléiques sont classés en **acides désoxyribonucléiques** et **acides ribonucléiques**, que l'on abrégera respectivement par **ADN** et **ARN**. Les scientifiques vont alors essayer de répondre à deux questions :

- ✓ « Parmi ces molécules, quelle est celle qui porte l'information héréditaire ? »
- ✓ « Comment cette information est-elle transmise à l'intérieur de la cellule ? »

Après plusieurs années de controverses, les biologistes en arriveront à estimer que ce sont les acides nucléiques, et plus particulièrement l'ADN, qui sont la clé de l'hérédité.

Une quinzaine d'années de recherche plus tard, on va peu à peu se convaincre qu'il est possible de modifier le patrimoine génétique d'un individu. C'est l'avènement du génie génétique qui va de pair avec une atténuation progressive de la frontière entre le scientifique et le technologique.

Pour comprendre certaines questions actuelles comme les manipulations génétiques, les aliments génétiquement modifiés, la thérapie génique, le génie génétique, etc., des éléments de la biologie sont nécessaires. Nous ne les abordons cependant ici que sommairement pour donner quelques exemples d'une présentation qui tienne davantage compte de l'épistémologie. Pour ce qui est des notions proprement biologiques, nous les traitons généralement comme des boîtes noires que nous laissons fermées {ENCART 30}. À chacun de choisir jusqu'où il estime nécessaire la connaissance des modèles que ces notions désignent.

Ensuite, nous abordons des sujets d'actualité liés à la génétique. Nous ne rentrons pas non plus dans des détails trop techniques car ils ne sont que rarement nécessaires pour une première compréhension. Par contre, nous évoquons quelques enjeux liés à ces questions, ainsi que des réflexions éthiques qu'ils déclenchent **{ENCART 31}**.

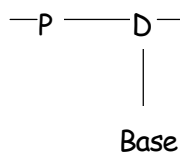
L'ADN, concept de base de la biologie moléculaire

L'acide désoxyribonucléique ou ADN est présent dans toutes les cellules vivantes ainsi que dans les virus (sauf quelques rares exceptions où le matériel génétique est de l'ARN).

Dans l'ADN, les biologistes distinguent une unité de base appelée « nucléotide* ». Ils distinguent quatre catégories de nucléotides qui se caractérisent par le type de base azotée qu'ils contiennent : l'adénine (A), la guanine (G), la thymine (T) ou la cytosine (C).

Tous les nucléotides ont un même squelette de base : un acide phosphorique symbolisé par P²⁷ lié à un sucre à 5 carbones (le désoxyribose, qui donne son nom à l'ADN), symbolisé par D, lui-même lié à ce que l'on appelle une base (A, G, C ou T).

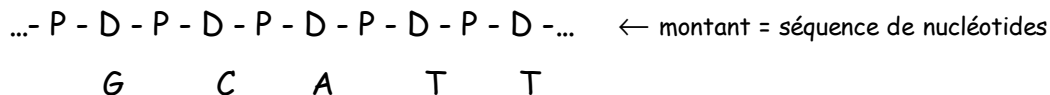
Schématisation classique d'un nucléotide :



Légende : P = acide phosphorique
D = désoxyribose
Base = A ou C ou G ou T

On modélise un brin d'ADN comme une suite de nucléotides liés les uns aux autres. C'est pourquoi on a aussi appelé l'ADN un « polynucléotide ». On admet que, dans les cellules, ce que l'on appelle ADN est généralement constitué par l'assemblage de deux brins (ou molécules ou chaînes) d'ADN ; c'est pourquoi on parle d'ADN double brin ou d'ADN bicaténaire (formé de deux « chaînes » de nucléotides).

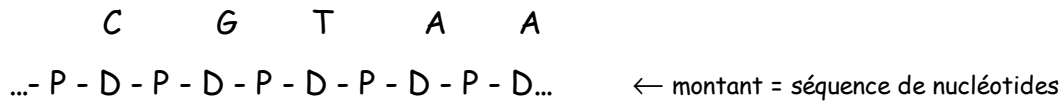
Schématisation, représentation de l'ADN :



✓ _____

²⁷ Il s'agit d'une convention adoptée par les biologistes. Pour les chimistes, il s'agit de l'acide orthophosphorique H₃PO₄.

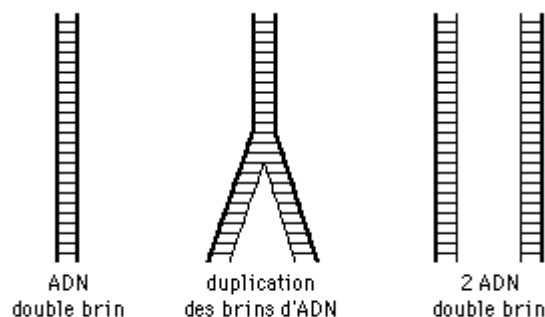
← barreaux = liaison chimique entre les bases



Schématisé (modélisé) ainsi, l'ADN ressemble à une échelle où les « montants » sont formés par la succession des nucléotides et les « barreaux », par les liaisons chimiques entre les bases azotées complémentaires. On dit que les bases azotées des deux molécules d'ADN sont complémentaires parce que des expériences ont mis en évidence que les quantités de A et de T sont toujours équivalentes ainsi que celles de G et de C. On en a déduit un modèle où une base A est toujours appariée à une base T et une base G à une base C.

L'utilisation du modèle qui voit l'ADN comme une échelle est intéressant pour comprendre comment celui-ci peut être copié et réparti entre deux cellules lors de la multiplication cellulaire. Les liaisons entre les couples de bases peuvent se défaire sur toute leur longueur (ou sur une partie seulement quand il s'agit de « lire un gène »). Les deux brins se décollent alors l'un de l'autre comme une fermeture-éclair. Les deux brins sont ainsi recopiés lorsque la cellule se multiplie (grâce à l'aide de protéines spécifiques) pour former deux nouvelles molécules d'ADN (on appelle aussi ce processus la duplication), réparties chacune dans les deux nouvelles cellules.

Schématisation de la duplication de l'ADN



C'est par la technique de diffraction aux rayons X qu'on a obtenu une « image » de l'ADN. L'interprétation donnée à cette image par Watson et Crick (1953) a donné lieu à l'élaboration d'un modèle de cette molécule : la représentation (aujourd'hui) classique sous la forme d'une double hélice. Pour expliquer ce modèle, on recourt souvent à l'image d'une échelle qu'on

tordrait pour former un genre d'escalier en colimaçon. Cela éclaire la question de savoir comment l'ADN — dont la longueur est estimée à deux mètres pour une seule cellule humaine — peut tenir dans le noyau d'une cellule — qui mesure environ 1,5 micromètre (c'est-à-dire 1,5 millième de mm). On pense que la double hélice est elle-même enroulée de manière régulière autour de protéines (que les biologistes ont nommées « histones »). L'ensemble « ADN + histones » forme ce que l'on appelle la chromatine*.

Au moment de la multiplication cellulaire, on voit se former dans la cellule des chromosomes. Quel rapport peut-on établir entre la chromatine et les chromosomes ? Le modèle explicatif actuel est celui d'un enroulement de plus en plus important de la chromatine. On dit qu'elle se condense. Autrement dit, elle occupe un volume de plus en plus petit. Pour « simuler » ce phénomène de « superenroulement », on peut utiliser un bout de fil : on le tient aux deux extrémités puis, on le tourne avec les doigts, peu à peu, il s'enroule et semble de plus en plus court.

Les généticiens ont également proposé de mettre en relation la structure chimique de l'ADN (succession de nucléotides) et le concept biologique de gène : aux **gènes** correspondent des **segments d'ADN**. Les différents gènes codent pour des protéines qui ont des activités de type différent. Selon l'activité qu'on leur attribue, on a décidé de distinguer des catégories **{ENCART 32}** :

- ✓ les gènes de structure : les segments d'ADN qui « codent » pour des protéines autres que celles qui agissent sur l'activation ou l'inhibition de l'expression des gènes (enzymes, protéines de membrane, etc.) ;
- ✓ les gènes régulateurs : des séquences de nucléotides (segment d'ADN) qui codent aussi pour des protéines. Ce sont des protéines particulières qui jouent un rôle dans l'activation ou l'inhibition de l'expression des gènes de structure ;
- ✓ des segments pour le démarrage ou l'arrêt de la lecture des gènes de structure ;
- ✓ etc.

Aujourd'hui, on pense qu'environ 10 % de l'ADN code pour des protéines. Du reste, on ne sait pas encore grand-chose. De plus, dans les cellules spécialisées (cellules du foie, du pancréas, de la peau, etc.), ne s'exprime que l'information génétique liée à la spécialité particulière de la cellule. On n'a pas encore de modèle standardisé pour expliquer comment se

différencient les cellules, ni comment s'opère le « verrouillage » des gènes qu'elles ne traduiront plus.

À propos de l'ARN

L'ADN n'est pas le seul acide nucléique présent dans les cellules. On y trouve également l'ARN ou acide ribonucléique. Sa constitution est très semblable à celle de l'ADN sauf que :

- ✓ le sucre du nucléotide contient un atome d'oxygène en plus et on l'appelle « ribose » ;
- ✓ la base azotée T (thymine) est remplacée par une autre, l'uracyle U, qui a une structure semblable et s'apparie également avec la base A.

Le modèle accepté est que l'ARN est sous forme d'un seul brin et non d'un double brin comme l'ADN.

On a classé les ARN selon le rôle qu'on leur attribue dans la cellule. On distingue notamment :

- ✓ les ARN messagers ou ARNm. On appelle ainsi les copies des gènes synthétisées dans le noyau puis transférées vers le cytoplasme où elles seront lues et traduites en protéines. Les ARNm sont considérés comme les intermédiaires entre l'ADN qui ne peut sortir du noyau et les protéines qui sont synthétisées dans le cytoplasme ;
- ✓ les ARN de transfert ou ARNt. Ces molécules particulières sont formées d'une séquence de nucléotides (ARN) et contiennent aussi un acide aminé. Ils servent à la traduction de l'ARNm en protéine (chaîne d'acides aminés) ;
- ✓ les ARN des ribosomes (indépendants du patrimoine génétique contenu dans le noyau) qui permettent à ces derniers de se multiplier lors de la multiplication cellulaire afin que chaque cellule soit pourvue de ribosomes. Les ribosomes sont des organites cellulaires qui traduisent la séquence de nucléotides de l'ARNm en protéine.

À propos des protéines

On appelle protéine une succession d'acides aminés liés entre eux par des liaisons chimiques. Vingt types d'acides aminés entrent dans la composition des protéines. Ils constituent l'unité de base de la protéine.

L'activité de la protéine est déterminée par sa structure tridimensionnelle. On admet que cette structure est due à un « repliement » de la chaîne d'acides aminés. Celui-ci se produit en fonction « d'affinités chimiques » entre certains acides aminés qui entraînent la formation de liaisons chimiques entre eux. Ces liaisons chimiques stabilisent la structure spatiale de la protéine.

On classe les diverses protéines du corps en fonction du nombre, de la nature et de l'ordre de leurs acides aminés constitutifs. Elles peuvent aussi être distinguées en fonction du rôle qu'on leur attribue en :

- ✓ *protéines de structure* qui, comme leur nom l'indique interviennent dans la structure de la cellule et donc des organes (les protéines de la membrane cellulaire par exemple) ;
- ✓ *enzymes* qui, catalysent (accélèrent, facilitent) les réactions biochimiques dans la cellule ;
- ✓ *hormones protéiques* qui assurent un fonctionnement coordonné de l'organisme ;
- ✓ *anticorps* qui assurent une fonction de protection de l'organisme contre des « corps étrangers » ;
- ✓ etc.

À propos de la synthèse des protéines

On est d'accord pour dire que l'ADN est porteur de l'information héréditaire. Mais, à quoi sert cette information, comment peut-elle « agir » sur des caractères visibles comme la couleur des yeux ou des cheveux, etc. ? À quoi donne lieu cette information ?

Une réponse à cette énigme a été élaborée quand des généticiens et des biochimistes se hasardèrent à supposer un lien entre une mutation et une voie métabolique interrompue. Autrement dit, une modification de l'ADN entraînait une modification d'une protéine. Les biologistes commencèrent alors à postuler que les protéines devaient être le lien entre l'ADN et les caractères visibles. D'où le modèle proposé et ensuite accepté qu'un gène est responsable de la synthèse d'une protéine. Ce modèle représente ce que l'on a appelé le « dogme central de la génétique » : un gène, une protéine.

À partir de ce moment, on a parlé « d'expression du gène » [{ENCART 33}](#) et dans la description que l'on en donne habituellement, il est intéressant de remarquer la comparaison que l'on fait entre cette expression et le transfert d'une information. La notion linguistique de « transfert d'information » sert de métaphore à la génétique. Il s'agit là d'un phénomène de « transfert » d'une notion d'une discipline à une autre.

Les étapes sont décrites comme « transcription » et « traduction ». L'ADN est d'abord copié (transcrit), ensuite, la copie passe dans le cytoplasme où elle est traduite en protéine. Cette modélisation de la synthèse protéique est simple.

Si on souhaite en comprendre davantage sur les mécanismes biologiques de la synthèse des protéines, on peut aussi expliciter un peu plus cette métaphore en ouvrant quelques « boîtes noires », c'est-à-dire en mettant en évidence certains mécanismes au niveau moléculaire :

1. *la « transcription »*. La double hélice d'ADN « s'ouvre » là où se trouve le gène et ce dernier est « lu » par une enzyme et « recopié » sous forme d'ARN messenger (ARNm). Quand l'enzyme arrive à la fin de la séquence du gène, l'ARNm se détache et est transporté vers le cytoplasme. (La notion de régulation des gènes n'est pas introduite parce qu'elle amènerait à un niveau de détail supplémentaire dans la modélisation).

2. la « traduction ». Une fois dans le cytoplasme, l'ARNm s'accroche sur un ribosome qui va le « lire » (le ribosome est un peu comme la tête de lecture du vidéo qui lit la bande de la cassette et la traduit en image). À chaque triplet de l'ARNm (voir code génétique) vient se fixer un ARNt de séquence complémentaire et se forme une liaison chimique entre les acides aminés portés par les ARNt. À mesure que l'ARNm « coulisser » sur le ribosome, la protéine est synthétisée (c'est-à-dire que les acides aminés se lient l'un après l'autre). Une fois la liaison établie, l'acide aminé se détache de l'ARNt. **{ENCART 34}**

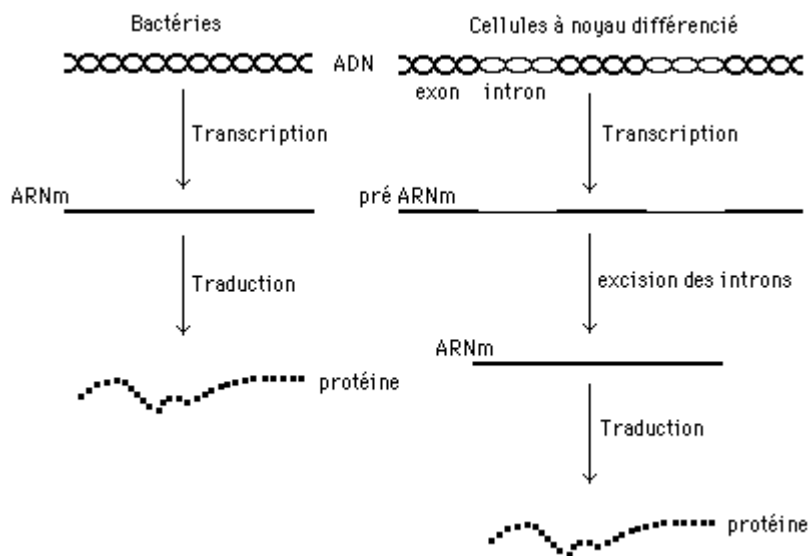
Ce modèle, élaboré suite aux travaux effectués sur des bactéries, tente d'expliquer comment l'ADN est traduit en protéine. Au fur et à mesure des expérimentations réalisées sur des cellules d'organismes supérieurs ayant un noyau différencié²⁸, on s'est aperçu que ce modèle ne marchait pas. En effet, la séquence de nucléotides des ARNm est moins longue que celle du gène. Pour expliquer cette différence de longueur, on a proposé et éprouvé qu'il existe chez les « cellules à noyau », une étape supplémentaire dans la synthèse protéique et que celle-ci intervient entre les deux étapes décrites ci-dessus.

Pour comprendre cette étape supplémentaire, le modèle de gènes morcelés ou gènes « en mosaïque », accepté par les biologistes nous sera utile. Les gènes seraient formés de deux types de séquences : des séquences codantes, que l'on a appelées exons* (pour **expressed regions**) et des séquences non codantes aussi appelées introns (pour **intruded regions**). Au moment de la « transcription », tout le gène est copié (exons + introns). On parle alors d'ARN pré-messager. L'étape supplémentaire consiste à enlever les introns (séquences non codantes) pour obtenir l'ARNm (séquence codante) qui sera traduit en protéine au niveau des ribosomes (« traduction »). Cette étape est appelée « épissage » (de l'anglais splicing) ou « excision », c'est-à-dire que l'ARN pré-messager subit l'enlèvement, l'excision des introns et la réunion des exons. Pour expliquer la présence d'introns et d'exons, on utilise parfois la métaphore d'un film entrecoupé de publicités. Si on veut voir le film en une seule fois, il s'agit de couper les pubs.

✓ _____

²⁸ Les bactéries n'ont pas de noyau différencié et donc leur patrimoine génétique se trouve dans le cytoplasme.

Schéma classique de la synthèse protéique



Le modèle de la synthèse protéique présenté dans un tel schéma est un modèle explicatif relativement simplifié. Les biologistes qui travaillent sur ces questions utilisent, quant à eux, des modèles encore plus élaborés qui tiennent compte de la présence des « matériaux » nécessaires à la synthèse (nucléotides libres, des ARNt, acides aminés, différentes enzymes, etc.) ainsi que d'éléments de régulation.

La régulation de l'expression des gènes dépend de protéines régulatrices, issues de l'expression des gènes dits régulateurs. Elles sont classées en protéines « suppresseurs » (qui stoppent dans certaines conditions la transcription ou de la traduction), protéines activatrices (qui activent la transcription ou la traduction dans d'autres conditions particulières), inhibiteurs d'inhibiteurs, etc. Elle dépend aussi de signaux de régulation tels que des séquences qui indiquent à l'enzyme concernée où elle doit commencer et arrêter la transcription (le copiage de l'ADN), par exemple, etc.

Dans une cellule, la synthèse protéique est beaucoup plus complexe que ne l'indique le modèle proposé ci-dessus, ce qui est logique puisque le rôle du modèle est de simplifier la complexité du « réel ». Cela peut paraître évident, pourtant, il semble judicieux de le rappeler explicitement. De même, l'invention d'un tel modèle simple **{ENCART 35}** a permis de mieux comprendre les mécanismes de certaines maladies héréditaires. Par exemple, la mucoviscidose est causée par un mauvais fonctionnement d'une protéine particulière qui joue un rôle dans l'entrée et la sortie d'eau et d'ions de la cellule.

Finalement, dans la description que l'on donne de l'expression des gènes, l'ADN est comparable à une base de données : il contient l'information héréditaire. Toutefois, il ne sait rien faire par lui-même, l'intervention de toute une série de protéines et de signaux est nécessaire pour qu'il soit lu, transcrit et traduit. On peut aussi utiliser la métaphore du texte : L'ADN serait un texte en morse, le gène une phrase (avec des signes de ponctuation), l'ARN, la copie du texte, le ribosome, le traducteur et la protéine, le texte traduit en français (= qui a du sens pour nous).

À propos du code génétique

Si on accepte l'idée que l'ADN (et en particulier les gènes) « code » pour (est traduit en)des protéines, se pose alors la question de savoir comment passer d'un alphabet à 4 composantes à un alphabet à 20 caractères ? Au moment où les biologistes ont tenté de modéliser cela, l'informatique était en plein essor et les a influencé [{ENCART 36}](#). On lui doit notamment, les concepts de « programme génétique » ou de « code génétique » par exemple. Ces concepts sont si bien standardisés aujourd'hui que l'on oublie parfois leur origine.

Il semble que ce soit dans l'ordre des nucléotides que réside les instructions nécessaires pour déterminer le type des acides aminés. Comment les scientifiques ont-ils réfléchi :

- ✓ si le code est formé de mots à une seule lettre, seuls quatre acides aminés pourraient être codés par l'ARNm ;
- ✓ si le code était formé de mots de deux lettres, 4^2 , soit 16 acides aminés pourraient être codés, ce qui est toujours insuffisant ;
- ✓ si le code est formé de mots de trois lettres, 4^3 soit 64 combinaisons sont possibles, ce qui excède largement le nombre d'acides aminés que l'on trouve dans les protéines.

On appellera **codon** le triplet formé de trois nucléotides qui détermine un acide aminé. Des expériences ont ensuite été entreprises pour corroborer cette hypothèse. Sur les 64 possibilités, on sait aujourd'hui que 61 codent pour les acides aminés (avec plusieurs codons (triplets) possibles pour un acide aminé) et 3 sont appelés « codons-stop » parce que leur présence signifie la fin de la synthèse protéique.

Les biologistes sont d'accord pour dire que ce code en triplet (on l'appelle le code génétique) est universel ; c'est-à-dire qu'il est le même chez tous les vivants. Une fois ce modèle accepté, de nouvelles perspectives dans le domaine de l'inventivité scientifique s'ouvrent aux biologistes : ils se mettent à se demander comment ils pourraient manipuler le patrimoine génétique des espèces. C'est le début du génie génétique.

À propos des bactéries et des virus

Les bactéries et les virus constituent un matériel très employé en génétique. Il nous paraît donc utile d'en dire quelques mots.

bactéries

La réunion de points de vue biochimique et génétique dans l'étude d'une moisissure est à l'origine du lien établi entre ADN et protéine, mais elle est aussi à la base d'une révolution dans la génétique : jusque là, les microorganismes avaient été exclus des expérimentations sur l'hérédité parce qu'on pensait qu'ils n'avaient pas d'hérédité.

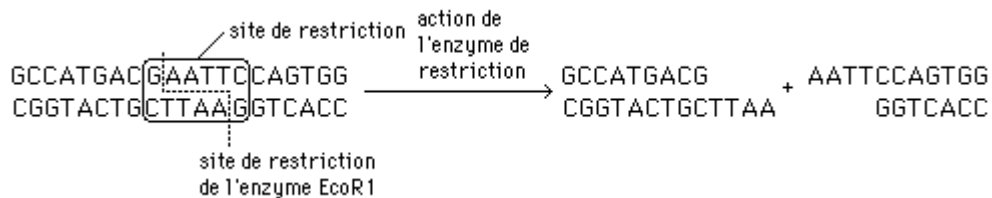
Mais qu'est-ce qu'une bactérie ? On qualifie de bactérie, des vivants unicellulaires sans noyau où l'ADN forme un chromosome élémentaire au sein du cytoplasme. Les biologistes leur ont donné le nom de procaryote* (du grec pro = avant et caryon = noyau, c'est-à-dire qui n'a pas de noyau) par opposition aux cellules appelées eucaryotes qui ont leur ADN enfermé dans un noyau (du grec, eu = bien et caryon = noyau). La taille des bactéries est de l'ordre du micromètre (μm) ou millième de mm.

Associer bactéries et hérédité va ouvrir de nouvelles perspectives parce qu'elles constituent un matériel d'expérimentation de choix : elles se multiplient rapidement sur des milieux de culture simples (donc peu coûteux). On peut ainsi obtenir des quantités appréciables d'ADN qu'il ne reste plus qu'à purifier, étudier ou utiliser pour réaliser des expériences (après avoir mis au point différentes techniques). Par exemple, la bactérie appelée *Escherichia coli* est devenue un sujet d'expérience favori des généticiens. Cette bactérie commune du tube digestif de nombreux mammifères, dont l'homme, se multiplie environ toutes les 20 minutes dans des conditions de culture très ordinaires.

Fin des années soixante, on a montré que des bactéries se défendent contre l'infection par certains virus en synthétisant des enzymes capables de couper l'ADN de ces virus en petits morceaux inactifs. On leur a donné le nom d'**enzymes de restriction** parce qu'elles restreignent (diminuent), la propagation de l'infection virale. On les compare parfois à des « ciseaux biologiques ».

Aujourd'hui, on connaît plusieurs centaines d'enzymes de restriction. Chacune est caractérisée par la séquence d'ADN qu'elle est capable de couper. Ainsi, l'enzyme de restriction que l'on appelle EcoR1, par exemple, ne coupe que les séquences « GAATTC ». Cette séquence s'appelle *le site de restriction*.

Schéma de la restriction d'une molécule d'ADN par EcoR1.



Les fragments d'ADN obtenus après restriction sont dits « à bouts collants » parce que les terminaisons « AATT » et « TTAA » ont tendance à s'apparier avec une séquence complémentaire.

Dans les bactéries, on a également observé la présence de petits fragments circulaires d'ADN bicaténaire en supplément du chromosome bactérien. On les appelle des **plasmides** et ils se multiplient avec la bactérie. Ils sont particulièrement utiles pour permettre d'introduire un gène d'une espèce dans une cellule d'une autre espèce (par exemple, un gène de résistance à un antibiotique (gène bactérien) dans une cellule de maïs). Le plasmide sert alors de moyen de transport pour faire entrer le gène dans cette cellule. On dit alors que le plasmide est un *vecteur* (transporteur).

En dehors de leur « utilité » comme matériel pour les généticiens, beaucoup de bactéries sont responsables d'infections telles que pneumonies, méningites, infections urinaires, tuberculose, etc. Pour les contrer, on utilise des antibiotiques sauf si elles ont développé une résistance à ceux-ci (par mutation par exemple). On appelle antibiotique une substance qui entraîne la mort des bactéries.

virus

On appelle virus des entités composées d'un seul type d'acide nucléique (virus à ADN et virus à ARN) inclus dans une structure protéique rigide, incapables de vivre par eux-mêmes. Pour se reproduire, ils utilisent le matériel de la cellule qu'ils infectent. Hors de celle-ci, ils sont inertes. Leur taille est bien inférieure à celle des bactéries, on ne peut les observer qu'au

microscope électronique (leur taille varie aux alentours de 1 à 300 nanomètres = millièmes de mm). Les virus sont insensibles aux substances antibiotiques.

On leur attribue des maladies graves comme le SIDA, la poliomyélite, la rubéole, la grippe, la rage, etc. Généralement, ils sont spécifiques à un type cellulaire (autrement dit, ils ne se développent que dans un type particulier de cellules). Par exemple, le virus du SIDA se multiplie seulement dans les cellules du système immunitaire appelées lymphocytes T pour lesquelles on dit qu'il est **spécifique**. Il est classé dans la catégorie des rétrovirus c'est-à-dire des virus auxquels on attribue la capacité d'insérer leur ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte.

La représentation que l'on a du mode de fonctionnement et de la composition des virus a amené les généticiens à recourir à eux pour tenter d'introduire des gènes dans des cellules. Ils essaient, après les avoir débarrassés de leur activité pathogène, de les utiliser comme vecteurs pour infecter certaines cellules (pour lesquelles ils ont une spécificité) et y introduire un gène d'intérêt.

(Voir aussi génie génétique et thérapie génique)

À propos de marqueur génétique

On nomme génome d'une espèce l'ensemble de l'ADN contenu dans une de ses cellules. Une partie de cet ADN constitue les gènes tandis que la fonction du reste est encore largement méconnue. Chez l'homme (et tous les eucaryotes* en général), à l'intérieur d'un gène, on trouve des séquences codantes (exons) et des séquences non codantes (les introns).

Il arrive aussi que l'on se représente le génome comme un collier de perle : on rencontre de temps à autre une perle (un gène) séparée des autres par un fil plus ou moins long (les séquences non codantes extragéniques, c'est-à-dire, en dehors des gènes). Actuellement, on admet donc qu'il existe des séquences non codantes dans les gènes (introns) et à l'extérieur des gènes (extragéniques).

Qu'appelle-t-on des « marqueurs génétiques » ? Ce sont des séquences particulières situées dans les parties non codantes du génome et qui permettent aux généticiens de « se repérer » dans le génome. Rappelons qu'une molécule d'ADN est une longue succession de quatre nucléotides. On pourrait la comparer à une forêt dans laquelle tous les sentiers et tous les arbres se ressemblent. Dès lors, pour éviter que les promeneurs ne se perdent, on place des balises. C'est la même chose pour l'ADN : avoir des repères est très important pour s'y retrouver. Ces repères sont appelées marqueurs (des séquences particulières de nucléotides).

À quoi servent ces marqueurs génétiques ? À se repérer sur l'ADN.

Selon leur origine, les marqueurs ont été classés en plusieurs catégories dont :

- ✓ les marqueurs dits de restriction (= de coupure), il s'agit de séquences particulières reconnues par des enzymes dits de restriction. Il s'agit de protéines d'origine bactérienne qui ont la capacité de couper la double hélice d'ADN à une séquence donnée, particulière pour chaque enzyme. Cette séquence a été appelée le site de restriction. Ainsi, si on prend de l'ADN et qu'on le met en présence d'un enzyme de restriction, celui-ci va couper la chaîne en autant de fragments qu'il y a de sites de restrictions qu'il reconnaît. Si on utilise deux ou plusieurs enzymes de restriction, l'ADN sera coupé en autant de fragments qu'il y a des sites reconnus par les enzymes. Donc, en jouant avec le type et le nombre d'enzymes de restriction, on obtiendra pour un même ADN plusieurs possibilités de fragmentations différentes. Elles pourront être comparées les une aux autres pour rechercher les similitudes et les différences.
- ✓ les marqueurs appelés micro ou mini satellites : ce sont des séquences formées par la répétition d'un groupe donné de nucléotides (de 2 (microsatellites) à quelques dizaines (minisatellites)). C'est un peu comme s'il y avait eu un bégaiement dans la séquence. Ces marqueurs varient d'un individu à l'autre et sont notamment utilisés lors des analyses d'ADN dans des affaires criminelles.

Y a-t-il de bons ou de mauvais gènes ?

Nous sommes tous porteurs sains d'anomalies génétiques récessives, dont la plupart sont rares dans la population. Pour qu'une maladie liée à un tel défaut génétique s'exprime, il faut d'abord que les deux parents soient porteurs de la même anomalie ; ensuite, il faut que dans l'œuf fécondé se rencontrent les deux gènes défectueux. Le risque est faible en cas d'anomalie rare mais plus fréquent pour des anomalies comme celles qui causent la mucoviscidose par exemple. En effet, dans les populations du nord de l'Europe, cette anomalie est relativement fréquente (environ 4% de la population belge est porteuse saine du gène de la mucoviscidose).

Pour les populations de la Méditerranée et de l'Afrique centrale, il existe aussi une anomalie récessive fréquente dans la population, celle qui cause la maladie appelée l'anémie falciforme ou drépanocytose. Il s'agit d'une anomalie des gènes codant pour l'hémoglobine (protéine présente dans les globules rouges qui permet la fixation et le transport de l'oxygène et du gaz carbonique). Seuls les homozygotes récessifs (porteurs de deux gènes anormaux) sont malades. Ils produisent des molécules anormales d'hémoglobine qui ont tendance à s'agréger et à former des cristaux dont la croissance finit par déchirer la membrane du globule rouge. Dans certaines régions d'Afrique, jusqu'à 1 bébé sur 100 est atteint de la maladie. Si la maladie est si fréquente, c'est parce que le pourcentage de porteurs sains est élevé. Pourquoi ? On a constaté que les porteurs sains présentaient un avantage sélectif par rapport aux individus totalement sains pour le gène en question (deux gènes indemnes) : ils sont protégés contre une maladie fréquente dans ces régions : la malaria ou paludisme. En effet, leur globules rouges ont une forme anormales et la présence de protéines d'hémoglobine anormale empêche le parasite responsable de la malaria de pénétrer dans les globules rouges. Dans le contexte de ces pays, on pourrait donc dire que le gène « anormal » est « bon » quand il est associé à un gène normal. C'est sans doute pourquoi cette mutation est si répandue dans ces régions et s'est maintenue au fil des générations.

On voit qu'il peut être trompeur de parler dans l'absolu de *bon* ou de *mauvais gène* car un gène « bon » aujourd'hui pourrait être « mauvais » demain, suite à une modification des conditions environnementales.

À propos de maladie génétique

On parle de maladie génétique **{ENCART 37}** quand on peut associer une maladie à une anomalie génétique. La médecine en a déjà répertorié un grand nombre et elles ont été classées en trois catégories :

- **Les maladies caractérisées par un nombre anormal de chromosomes**

Ces maladies sont liées à une répartition défectueuse des chromosomes soit dans l'ovule, soit dans le spermatozoïde, lors de la méiose*. Quelques exemples :

✓ Un chromosome en trop :

la trisomie 21 ou « mongolisme ».

Lors de la répartition des chromosomes dans les cellules, les chromosomes de la paire numérotée 21 restent associés et sont transmis ensemble dans le gamète (l'autre gamète n'aura donc pas de chromosome 21). On a constaté que la probabilité d'erreurs de ce type augmente avec l'âge des parents. Il n'y a pas à ce jour de représentation bien standardisée pour expliquer ce phénomène de non dissociation des chromosomes de la paire 21.

Lors de la fécondation, un des gamètes apporte un chromosome 21 et l'autre deux. On a donc une cellule avec trois chromosomes 21²⁹. Cette anomalie a pour conséquence la naissance d'un enfant dit trisomique (on dit aussi « mongol » ou « mongolien ») qui présente des modifications physiques (faciès reconnaissable) et un retard mental.

Le syndrome de Klinefelter

Dans le cas de ce syndrome, on a observé que les individus atteints présentent deux chromosomes X et un chromosome Y, ils sont donc XXY. Ils développent un physique

✓ _____

²⁹ Chaque cellule de l'individu atteint a alors 47 chromosomes au lieu de 46, caractéristique de l'espèce humaine.

masculin, ont des jambes plus longues que la moyenne. Les organes sexuels peuvent être normaux, mais ils ne fabriquent pas de sperme.

Une autre anomalie parfois constatée est celle d'hommes caractérisés par deux Y (XYY). Ils sont plus grands que la moyenne mais ne présentent pas d'autres signes physiques particuliers.

Dans les deux cas, le QI est inférieur à celui de la moyenne de la population masculine.

✓ Chromosome manquant

Le syndrome de Turner

Il est caractérisé par la présence d'un seul chromosome sexuel (individus XO). Ces individus sont phénotypiquement féminins mais n'ont pas d'ovaires fonctionnels. Ils sont généralement atteints de nanisme.

• **Les maladies génétiques associées à une ou des mutation(s) d'un gène**

On connaît près de 6 000 maladies associées à l'anomalie d'un seul gène. Ce type d'anomalie a des répercussions sur la protéine qui dépend du gène : elle est soit fabriquée en quantité insuffisante, soit pas fabriquée du tout, soit non fonctionnelle.

Lors du copiage de l'ADN au cours des multiplications cellulaires successives, des modifications de sa séquence peuvent apparaître : soit un ou des nucléotides sont perdus (délétion), ou ajoutés (insertion) ou remplacés par un (ou des) autre(s) ou encore répétés. Si ce type de mutation se produit au niveau des gamètes, elle sera transmise aux générations suivantes. Si elle se produit dans les cellules du corps, elle ne concerne que l'individu qui la porte. Par exemple, si la modification d'un nucléotide entraîne une modification de la signification du triplet dans lequel il se trouve, il se peut alors que le triplet corresponde à un acide aminé différent, ce qui peut entraîner une modification dans le repliement de la protéine et altérer ses propriétés.

Exemple : Le cas de la ***mucoviscidose*** ou fibrose kystique (cystic fibrosis en anglais). Pour rappel, il s'agit d'une maladie caractérisée par un mucus anormalement épais aux niveaux des bronches, ce qui empêche son expulsion et cause des infections à répétitions. Le gène a été identifié en 1989 et on a depuis repéré plus de 700 mutations différentes possibles à l'intérieur de ce gène ; quelques unes sont très fréquemment rencontrées, la plupart rarement. Le gène normal entraîne la synthèse d'une protéine appelée CFTR (pour Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Cette protéine installée dans la membrane cellulaire fonctionne un peu comme une pompe et régule les sorties d'eau et d'ions (chlorure, sodium). Chez les personnes atteintes, la protéine fonctionne mal ou pas du tout, ce qui entraîne un déficit en eau et en chlore dans le mucus, rendant celui-ci beaucoup plus épais.

Le cas de la ***chorée de Huntington***, caractérisée par une dégénérescence des cellules nerveuses. Celle-ci entraîne une altération de plus en plus importante des capacités physiques et mentales. L'anomalie génétique réside dans une répétition exagérée d'un trinuéotide (triplet) CAG. Le nombre de répétitions de ce trinuéotide varie de 11 à 34 chez les individus normaux, alors qu'il est de 42 à 66 (et peut même dépasser 100) chez les patients atteints de chorée d'Huntington.

C'est aussi le cas d'une autre maladie liée au chromosome X et appelée le ***syndrome de l'X fragile***. Dans ce cas, on trouve une répétition excessive d'un triplet CGG. Chez les sujets sains, ce triplet est répété entre 10 et 50 fois, chez les individus porteurs non atteints, on a de 60 à 100 répétitions ; et chez les individus atteints, ce nombre peut atteindre 1 000 ! On pense que ce nombre élevé de répétitions du triplet CGG entraîne l'inactivation du gène situé juste après. Cette maladie est récessive mais, comme la mutation est située sur le chromosome X, tout garçon (XY) porteur de l'anomalie est atteint, alors que pour être malade, une fille (XX) doit avoir ses deux chromosomes X anormaux. Cette maladie est l'une des causes les plus fréquentes de handicap mental. Celui-ci est d'ailleurs généralement plus marqué chez les garçons que chez les filles mais sa gravité varie également d'une personne à l'autre.

Le conseil génétique

Qu'est-ce que le conseil génétique ? Il s'agit d'une consultation médicale spécialisée destinée à toute personne ou tout couple qui désire connaître le risque de porter et/ou de transmettre une maladie génétique.

Par exemple, l'enfant d'un homme (ou d'une femme) atteint de chorée de Huntington désire savoir s'il est ou non porteur du gène et risque donc ou non de développer la maladie. Rappelons qu'il s'agit d'une anomalie dominante. Ou encore, des parents ayant eu un enfant atteint d'une maladie génétique souhaitent un second enfant et voudraient connaître les risques qu'ils ont d'avoir à nouveau un enfant atteint. Ou encore, un des parents a, dans sa famille, une personne atteinte d'une maladie héréditaire grave et le couple veut connaître les risques qu'il a d'avoir un enfant atteint de cette même maladie. Etc.

Selon le cas, la consultation prendra un tour différent : diagnostic prénatal ou préimplantatoire (en cas de recours à des méthodes de procréation assistée) dans le cas d'un couple à risque, diagnostic présymptomatique dans le cas d'un individu indemne mais qui veut connaître son statut génétique. Ainsi, dans le cas de la chorée de Huntington ou dans celui d'une prédisposition familiale à développer un cancer, on pourra savoir ce qu'il en est au niveau génétique alors que le patient est encore en parfaite santé.

Généralement, ce type de consultation a lieu dans des centres spécialisés et la prise en charge du ou des demandeur(s) requiert l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecins, généticiens, psychologues, etc.). Pour évaluer les risques, on va recourir, dans un premier temps, à l'examen de l'arbre généalogique familial pour analyser la répartition de la maladie dans la famille. Ensuite, on réalisera des examens cliniques complémentaires quand c'est possible. Pour l'estimation du risque, on tiendra compte, notamment, du mode de transmission de la maladie (dominante, récessive ou liée au chromosome X) et du lien de parenté avec la personne malade.

Maladie autosomique dominante

Soit n , le gène normal et M , le gène muté dominant. Si un des parents a le génotype nM (atteint de la maladie) et l'autre, le génotype nn (parent « sain »), quel risque ont-ils d'avoir un enfant atteint de la maladie ?

<i>gamètes du parent « sain »</i> →	n	
<i>gamètes du parent atteint de la maladie</i>		
M	Mn	Génotype
	<i>atteint</i>	Phénotype
n	nn	Génotype
	<i>sain</i>	Phénotype

Le risque pour ce couple de donner naissance à un enfant atteint de la maladie est de 50 %.

Maladie autosomique récessive

Soit N , le gène normal et m , le gène muté récessif. Pour avoir un enfant atteint de la maladie, il faut que les deux parents soient porteurs du gène muté récessif. Dans ce cas, quels sont les risques qu'ils donnent naissance à un enfant atteint ?

<i>Ovules</i> →	N	m	
<i>Spermatozoïdes</i>			
N	NN	Nm	Génotype
	<i>normal</i>	<i>porteur sain</i>	Phénotype
m	Nm	mm	Génotype
	<i>porteur sain</i>	<i>atteint</i>	Phénotype

Le risque pour ce couple de donner le jour à un enfant atteint de la maladie est de 25 %. Le risque de donner naissance à un enfant porteur sain de la maladie est de 50 % et celui d'avoir un enfant sain est de 25 % également.

Maladie liée au chromosome X

Soit X^N , le gène normal et X^m , le gène muté. Soit un couple où le père est de génotype $X^N Y$ et la mère de génotype $X^N X^m$, quel risques ont-ils d'avoir un enfant atteint d'une maladie ?

	<i>mère</i> →	X^N	X^m	
<i>père</i>				
X^N		$X^N X^N$ <i>fille normale</i>	$X^N X^m$ <i>fille porteuse</i>	Génotype Phénotype
Y		$X^N Y$ <i>garçon normal</i>	$X^m Y$ <i>garçon atteint</i>	Génotype Phénotype

Si ce couple a une fille, le risque qu'elle soit porteuse de la mutation est de 50 %. S'il a un garçon, le risque qu'il soit atteint de la maladie est de 50 % puisque les garçons n'ont qu'un chromosome X. Donc, s'ils héritent du chromosome X muté, ils devraient développer la maladie, même s'il s'agit d'un gène récessif.

Moins on connaît le gène incriminé dans la maladie, plus il est difficile d'évaluer le risque. Il existe des tests génétiques directs (dans le cas d'un gène connu et identifié) et indirects (gènes localisés mais pas encore identifiés ou gène identifié mais anomalie trop petite pour être décelée ou gène trop grand pour réaliser une exploration directe). Cependant, certaines mutations ne sont pas pathogènes et ne provoquent donc pas de maladies : elles sont simplement dues au polymorphisme génétique naturel (c'est-à-dire aux variations qui existent entre les individus) et sans conséquences.

On peut aussi recourir au conseil génétique dans le cas de certains cancers dits familiaux, c'est-à-dire dans certaines familles où l'on constate une **prédisposition** héréditaire à développer un cancer. C'est par exemple le cas d'environ 10 % des cancers du sein qui se déclarent. Dans le cas de ces cancers du sein, on a identifié deux gènes qui quand ils sont anormaux prédisposent la personne porteuse au cancer du sein : les gènes appelés BRCA1 et

BRCA2 (BReast CAncer). Le premier est situé sur le chromosome 17, le second sur le chromosome 13. On n'a pas encore de représentation claire du rôle des protéines codées par ces gènes et il semble probable qu'un troisième gène de prédisposition (BRCA3) interviendrait aussi (il n'est pas encore identifié). Cependant, il s'agit de toujours garder à l'esprit que la présence d'un gène anormal (c'est-à-dire prédisposant au cancer) ne signifie pas une certitude mais un risque très accru : on estime qu'environ 50% des personnes présentant l'anomalie développeront un cancer avant 50 ans mais que 10 à 20 % de ces personnes n'auront jamais de cancer.

La réalisation d'un conseil génétique pour les prédispositions au cancer du sein ne se fera que si plusieurs cas se sont présentés dans une famille.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut se faire pour plusieurs raisons et notamment dans le cas de couples issus de familles où sont présentes des maladies graves comme la mucoviscidose, la chorée de Huntington, la myopathie de Duchenne (atrophie des muscles), etc.

L'échographie est considérée comme un diagnostic prénatal. Elle permet dans certains cas de détecter des anomalies au niveau du fœtus (par exemple, l'anencéphalie = absence de cerveau). Elle est généralement proposée au moins une fois par trimestre à toute femme enceinte qui consulte un gynécologue.

Les gynécologues proposent également (ou ne proposent pas) à leurs patientes de subir, vers la 16^{ème} semaine de grossesse une prise de sang pour évaluer le risque de trisomie 21. De quoi s'agit-il ? Par une prise de sang, on évalue (on dose) la quantité de trois protéines (d'où le nom de *triple test* parfois donné à cet examen) dont on a constaté que les taux s'écartaient des valeurs moyennes chez les femmes enceintes d'enfants trisomiques. À l'aide d'un outil mathématique, on tente alors d'évaluer le risque de trisomie chez le fœtus en tenant compte entre autres des résultats de la prise de sang, de l'âge de la mère, de son poids, de l'âge du fœtus, ... Le résultat que l'on obtient s'exprime sous forme d'une fraction : par exemple, 1/2000. On ne pourra donc pas certifier, à partir de ce test, si l'enfant est trisomique ou non, on pourra seulement évaluer un ordre de grandeur du risque (une probabilité, pas une certitude). Le résultat n'est jamais positif ou négatif ; c'est le risque qui est plus ou moins élevé.

On a cependant pris l'habitude de parler de test « positif » et de test « négatif » pour signifier, dans le premier cas, que l'on va proposer un examen complémentaire, et dans le second cas, qu'on ne va rien faire. Pour parler de test positif, on a décidé de fixer le seuil à 1/350 (ou 1/250 selon les sources). Ce seuil correspond au risque estimé pour une femme de 35 ans d'avoir un enfant trisomique. Dans le cas d'un test dit « positif », on propose à la femme de subir une amniocentèse.

Amniocentèse : Il s'agit de prélever du liquide amniotique sous contrôle échographique, en piquant dans la poche utérine à travers la paroi abdominale de la mère. Dans ce liquide on trouve des cellules fœtales qui seront mises en culture. Au bout de 10 à 20 jours, on aura assez de cellules pour réaliser une analyse des chromosomes. On est alors aussi en mesure de déceler d'autres anomalies chromosomiques.

Il s'agit cependant de tenir compte, dans la prise de décision de subir un tel examen, que le risque de fausse couche après amniocentèse est d'environ 1 %, ce qui n'est pas négligeable.

Dans le cas où on décèle trois chromosomes 21 chez le fœtus (ou une autre anomalie au niveau des chromosomes), les parents sont prévenus. La décision qu'ils peuvent prendre est soit de garder l'enfant soit de faire pratiquer une interruption volontaire de grossesse, puisqu'à ce jour on ne connaît pas de moyen pour guérir la trisomie 21. Les opinions éthiques par rapport à ce genre de pratique sont discutées.

Les risques de faux positifs et de faux négatifs.

Comme pour n'importe quel test, il existe un risque d'erreur et ce, dans les deux sens, c'est-à-dire : prédire un risque là où il n'y en a pas et ne pas prédire de risque là où il y en a un. On parle respectivement de « faux positifs » et de « faux négatifs ». Dans le premier cas, les résultats de la prise de sang placent la patiente dans le groupe à risque (test dit « positif »), elle peut alors choisir de subir une amniocentèse (risque de fausse-couche de 1%), subir un stress et après environ 3 semaines, apprendre que son enfant est « normal » (ne présente pas de trisomie 21). Dans le second cas, la prise de sang donne des résultats classés dans les risques faibles et la patiente donne le jour à un enfant atteint de trisomie 21.

D'un point de vue éthique, c'est-à-dire par rapport aux solutions que nous acceptons ou non, plusieurs questions se posent :

- Quelles sont les responsabilités et les droits de la mère envers son enfant ?
- À partir de quand estimons-nous qu'un embryon ou un fœtus doit être traité comme une personne humaine ?
- Quel pourrait être l'effet du diagnostic prénatal sur notre respect, notre acceptation des handicapés ? Comment tenir adéquatement compte à la fois de la richesse humaine de l'acceptation des personnes handicapées et du poids qu'elles peuvent représenter pour leur famille et pour la société, voire pour elles-mêmes ?
- Est-il « bon » de mettre au monde un être qui sera profondément handicapé ? Où sont les limites ? Qui décide ?
- Accepte-t-on d'éliminer une vie humaine parce qu'elle ne correspond pas à l'image que nous avons de ce qui est normal ?
- À quels critères de normalité nous référons-nous ? Qui décide de ce qui est normal ou non ? Au nom de quelles valeurs ?

Aujourd'hui on recherche par le diagnostic prénatal à prévenir les couples du risque d'avoir un enfant atteint d'un handicap ou d'une maladie grave, mais qu'en serait-il si on utilisait le diagnostic prénatal pour choisir entre avoir un fille ou un garçon ? Et pourquoi pas ensuite choisir la couleur des yeux, la taille ou la couleur de la peau, ou encore un foetus qui risquerait de devenir obèse ? Dans ce cas, que devient la valeur de la vie de l'enfant et que signifie être normal ?

Diagnostic préimplantatoire

Depuis la fin des années 70, les techniques de procréation médicalement assistée se sont fortement développées. Dans le cas de parents ayant déjà mis au monde un enfant atteint d'une maladie génétique grave et incurable ou ayant dans leur famille une ou des personnes atteintes de maladies génétiques graves et incurables, il est possible de recourir à ces techniques pour avoir un enfant. Ainsi, après prélèvement des ovules, du sperme et fécondation in vitro, on peut prélever une cellule d'embryon.

Dans le cas de maladies liées au chromosome X, on peut par des techniques de coloration fluorescentes, déceler les embryons filles et les embryons garçons et ne réimplanter que les embryons filles par exemple. Par une technique appelée PCR (Polymerase Chain Reaction), on peut multiplier un très grand nombre de fois l'ADN de la cellule de l'embryon. Ensuite, par une technique de repérage de la séquence défectueuse (le gène de la mucoviscidose) par exemple, on peut déterminer si l'embryon est atteint ou non de l'anomalie génétique et ne réimplanter dans l'utérus que les embryons sains.

Les questions éthiques soulevées pour le diagnostic prénatal se posent encore davantage ici car les embryons sont « au laboratoire » et non dans le corps d'une femme. Cela pourrait conduire à une « déresponsabilisation » des parents.

- Que penser aussi du désir de contrôler le plus possible ce que sera l'enfant (par exemple, son sexe) simplement en fonction de l'envie de ses parents ?
- Comment articuler dans ces questions le rôle du droit, de l'éthique, de la décision des parents ?

Tests génétiques

Avec le développement des programmes génome humain (c'est-à-dire la lecture de l'ensemble des nucléotides qui composent l'ADN humain et une tentative de caractérisation de tous ses gènes), il y a fort à parier que vont se développer, dans les années à venir, toute une panoplie de tests génétiques. Ils seront destinés à faire savoir si on est porteur d'une maladie monogénique ou porteur de gènes prédisposant à certaines maladies (hypertension artérielles, certaines formes de cancers familiaux, maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité, etc.). Les progrès au niveau thérapeutique suivront sans doute aussi mais il est probable que le dépistage devancera de loin la thérapie.

Pour le moment, les consultations de conseil génétique se font surtout pour des maladies monogéniques (liées à un seul gène) graves mais elles pourraient dans un avenir proche s'étendre au dépistage de prédispositions à des maladies multifactorielles (ce qui se fait déjà dans le cas de prédispositions à des formes familiales de cancer). Dans ce dernier cas, savoir que l'on est prédisposé pour être atteint du diabète, par exemple, pourrait entraîner une modification de la manière de vivre, pour essayer de diminuer le risque (en changeant son régime alimentaire par exemple) et éviter le déclenchement de la maladie. Pourtant, plusieurs spécialistes pensent qu'il ne serait pas utile de proposer ce type de test à tout le monde parce que pour l'instant, la prévention que l'on peut proposer pour bon nombre d'anomalies est peut satisfaisante.

*Pour effectuer les tests génétiques, on commence d'abord par prélever des cellules puis on en extrait l'ADN. Ensuite on a recours à des procédés complexes telle la méthode de Southern ou la PCR (polymerase Chain Reaction) par exemple. Le choix d'une technique ou d'une autre est fonction du type d'anomalie recherché **{ENCART 38}**.*

Quelle que soit la méthode utilisée, chacune est fiable à condition d'être correctement utilisée. Cependant, elles ne permettent pas d'examiner la totalité d'un gène d'où certaines mutations inconnues peuvent échapper à l'investigation (surtout dans le cas de gènes très longs). L'interprétation que l'on donne à l'anomalie trouvée joue aussi un très grand rôle dans le test génétique.

Le test génétique n'est pas un acte médical banal car il n'est pas si simple de rechercher une anomalie génétique. D'abord parce qu'un même gène peut présenter plusieurs mutations (par exemple, on connaît plus de 700 mutations du gène incriminé dans la mucoviscidose, plus de 100 mutations pour le gène de prédisposition au cancer du sein, BRCA1). Au départ, on fait une recherche sur la ou les mutations les plus fréquemment rencontrées (on exclut alors toutes les autres) avant de se lancer dans le dépistage de mutations rares. Si la maladie est causée par l'atteinte de gènes différents, cela se complique encore.

Ces tests restent coûteux (de 3 à 10 000 francs français ou de 18 à 60 000 France belges environ) pour un test de recherche de mutation pour le cancer du sein) mais certains commenceraient à être commercialisés, sous forme de kits prêt à l'emploi, pour tester telle ou telle anomalie particulière, surtout aux États-Unis. Pratiquer un test génétique n'est pas encore une simple routine et présente plusieurs niveaux de difficultés : le type de gène recherché, des difficultés techniques, difficulté d'interprétation de certains résultats, etc.

Dans certains cas, l'intérêt des tests génétiques est évident parce que si l'on est porteur, on pourra être suivi de près et si on n'est pas porteur, cela peut éviter des examens médicaux fréquents et parfois lourds à supporter. Dans certains cas de mutations rares, le dépistage de la mutation ne sert pas à grand-chose parce qu'il n'existe pas de traitement préventif efficace ni de chirurgie préventive.

Perspectives économiques des tests génétiques

Les perspectives économiques de ces recherches sur le génome sont considérables. Développons ici un exemple emprunté à Axel Khan³⁰ (généticien, directeur de recherche à l'INSERM). Une femme sur 8 ou 10 aura un jour un cancer du sein. On sait aujourd'hui qu'environ 5 à 10% des cancers du sein qui se développent sont des formes familiales et on a isolé deux gènes en relation avec ces formes familiales : BRCA1 et BRCA2. Imaginons qu'une entreprise privée ayant développé un test pour repérer les anomalies fréquentes de

✓ _____

³⁰ Intervention d' A. Khan à la Conférence bisannuelle 1999 du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique intitulée « hérédité : tests génétiques et Sociétés » (Bruxelles, 5 mai 1999).

prédisposition au cancer du sein, utilise comme argument « publicitaire » qu'une femme sur 8 ou 10 aura un jour un cancer du sein et que grâce au test génétique, chaque femme pourrait savoir si elle est porteuse d'un gène de susceptibilité au cancer du sein et donc prévoir les mesures à prendre en fonction du résultat. Si cette campagne rencontre un succès chez 10% des femmes (des pays occidentaux bien sûr car ces tests ne sont pas gratuits) soit environ 40 millions de tests dont le coût varie entre 5 mille et 35 mille francs belges pièce, cela représente un marché potentiel de 200 à 1400 milliards de francs belges pour un seul type de test génétique.

Tests génétiques et discrimination

L'utilisation que l'on fait du test génétique pourrait également poser des problèmes dans les années à venir. Ainsi, aux États-Unis, plusieurs procès ont déjà été intentés pour discrimination génétique à l'emploi ou à l'assurance.

L'exemple de Danny ³¹ :

« ... Danny, petit californien de 5 ans, est en parfaite santé, mais sa mère et un de ses oncles sont morts d'arrêt cardiaque avant l'âge de 30 ans³². Ces morts prématurées conduisent son père à lui faire subir une batterie de tests médicaux. Un électrocardiogramme détecte alors une défectuosité du rythme cardiaque, dite long QT syndrome, dont on sait qu'elle est due à une anomalie génétique transmissible. Danny est donc prédisposé à un accident cardiaque précoce. Le problème est sérieux, mais contrôlable en utilisant des anti-arythmiques et, si nécessaire, un pacemaker. Malheureusement pour Danny, son père décide quelque temps plus tard de devenir son propre patron et doit prendre une assurance santé à titre personnel. Seulement, si son père demeure assurable, Danny ne l'est plus à cause de son « défaut génétique ». L'histoire finit tout de même bien puisque la Californie dispose, depuis 1994, d'une loi

✓ _____

³¹ extrait de l'article de Ph. Deroin, L'Amérique face à l'information génétique, *Biofutur* 181, sept. 1998, p. 24.

³² Audition devant le Comité du travail et des ressources humaines du sénat américain, 25 juillet 1996 (Advances in genetic research and technologies : challenge for public policy).

interdisant ce type de discrimination. Danny est désormais assuré au même titre que son père... »

Cette histoire n'est pas unique et toutes ne se terminent pas aussi bien. Les énormes progrès qui se réalisent en matière de dépistage d'anomalies génétiques risquent d'avoir des répercussions importantes sur d'autres domaines que ceux liés à la santé. La tentation d'exploiter ces prédispositions pour calculer « le risque » dans un contrat d'assurance, ou pour écarter les personnes à risques dans certains emplois, est grande. Ce type de discrimination de type génétique existe déjà aux États-Unis notamment mais il est difficile de connaître sa véritable ampleur parce que les firmes et les assureurs n'en parlent pas volontiers. De plus, les lois, quand elles existent, sont assez hétérogènes.

Certains pensent que cette polémique devrait s'atténuer d'elle-même avec le temps parce que finalement, l'information génétique n'a qu'une valeur prédictive relativement faible. À la question de savoir si on recourrait plus aux tests génétiques s'ils étaient plus répandus et moins coûteux, beaucoup de directeurs des ressources humaines et de chefs d'entreprise ont répondu oui parce que cela leur permettrait de mieux planifier les embauches et l'avancement.

J. Rifkin³³ : *la discrimination intervient quand on commence à juger une personne en utilisant une lecture simplifiée de son patrimoine génétique sans tenir compte de la façon dont ses gènes sont affectés par l'environnement social et physique dans lequel chacun évolue.*

Questions éthiques et quelques réflexions soulevées par les tests génétiques

Accepterait-on qu'un individu ne soit évalué qu'en fonction des anomalies génétiques qu'il possède ? Accepterait-on qu'un individu puisse être réduit à son génome ? Est-il crédible de penser que le génome nous détermine en tout point ? Que fait-on de l'influence de l'environnement social, éducatif, etc. ?

✓ _____

³³ J. Rifkin, Le droit à une « intimité génétique » sera une revendication forte du siècle prochain. *Biofutur*, 181, sept. 1998, pp. 28-29.

Le « droit à l'intimité génétique » va-t-il soulever les mêmes passions au siècle prochain que les droits de l'homme et les droits civiques au siècle dernier ? Ce problème est en pleine évolution aux États-Unis. Il semblerait qu'en Europe, on adhère moins à ce réductionnisme génétique et que l'on accorde plus d'attention aux facteurs environnementaux. Il existe une différence culturelle que certains attribuent aux effets de la seconde guerre mondiale sur les populations européennes qui seraient plus soucieuses d'éviter des implications eugéniques de la biologie.

- J. Rifkin⁷ : *Les biologistes moléculaires, fortement influencés par les sciences de l'information, ont redéfini la vie avec des codes, des programmes. Pour eux, une « mutation » est une « erreur » qui doit donc être corrigée. Le risque de ce type d'approche est qu'elle mène à des décisions sociales, politiques, économiques et culturelles très dangereuses.* (Il est partisan des tests génétiques en tant qu'outil de prévention mais contre leur exploitation par une institution contre la volonté de l'intéressé).
- En droit commun, il est spécifié que tout souscripteur (d'assurance) est obligé de divulguer tout ce qu'il sait si on lui en fait la demande. Mais faut-il pour cela instaurer un droit au mensonge ? La plus grande connaissance des risques pourrait modifier profondément la conception que l'on a de l'assurance sociale et modifier nos conceptions de la solidarité face aux maladies.
- Qui détiendra l'information génétique ? Que va-t-elle devenir, où sera-t-elle stockée ? L'utilisation de l'information génétique suppose un cadre et des règles si l'on veut qu'elle soit compatible avec le principe d'égalité et de non-discrimination.
- Risque d'eugénisme, quelle couverture sociale pour les porteurs d'anomalies connues ?
- Exemple : En 1995, la Chine a édicté des lois eugéniques qui, entre autres, recommandent à ceux qui souffrent d'une maladie génétique grave de se faire stériliser.

Test génétiques et thérapie

Le développement des connaissances sur les gènes responsables de maladies héréditaires a entraîné la mise au point de tests de dépistage. Avant, en médecine, on diagnostiquait une maladie quand on était confronté avec les premiers symptômes. Aujourd'hui, avec les tests génétiques, on devient capable de faire du diagnostic présymptomatique. Ainsi, on peut prédire à une personne en parfaite santé qu'elle développera une maladie comme dans le cas de la chorée de Huntington (maladie dominante) ou qu'elle est plus susceptible qu'une autre de développer une maladie comme dans le cas des cancers familiaux. Pour la chorée de

Huntington, aucun remède et aucune prévention efficace n'existent. Pour les prédispositions à des cancers, on propose un suivi plus intensif ou une chirurgie radicale quand c'est possible.

Le développement des tests va plus vite que celui des « remèdes ». Les personnes qui apprennent, suite à des consultations de conseil génétique, qu'elles sont porteuses d'une anomalie génétique grave doivent apprendre à vivre avec cela. Cela peut bouleverser leur vie familiale et personnelle.

La médecine prédictive s'insère dans un contexte où les enjeux économiques sont clairs. Les entreprises qui développent ce genre de tests vont continuer à les développer et à essayer d'obtenir les brevets qui leur garantiront l'exclusivité du marché. Vont-elles investir autant de fonds dans la recherche de remèdes à des maladies qui représentent des fléaux dans les pays en voie de développement ?

Le génie génétique

Par génie génétique ou manipulations génétique ou ingénierie génétique, on entend l'ensemble des techniques et méthodes qui permettent de modifier le patrimoine génétique d'une cellule, c'est-à-dire son ADN. Par exemple, transférer un gène étranger dans une cellule-hôte (bactérie, animal, végétal ou humain) de façon à ce que la protéine liée au gène ainsi transféré soit synthétisée.

Le génie génétique est basé sur deux principes :

- l'« universalité » du code génétique : il est le même pour la bactérie ou pour l'être humain. Chaque organisme est donc capable de lire, de comprendre et de réaliser l'information génétique d'un autre être vivant ;
- la possibilité d'isoler et de multiplier un gène pour pouvoir l'étudier et fabriquer la protéine pour laquelle il code.

Pour transférer un gène, il s'agit d'abord de l'identifier, de l'isoler et de le multiplier. Diverses techniques existent pour isoler et identifier les gènes. Une fois que l'on dispose du gène, on va pouvoir l'utiliser soit pour la recherche, soit pour la biotechnologie.

Génie génétique et exploitation commerciale

Dès la naissance du génie génétique dans les années 70, scientifiques et hommes d'affaires voient le potentiel que pourrait représenter l'exploitation commerciale du génie génétique : production de médicaments, production de protéines purifiées, etc. Ils voient aussi les retombées économiques possibles. Nombre de sociétés de biotechnologies voient le jour ainsi que le dépôt de brevets pour s'assurer l'exclusivité d'une invention. D'où l'émergence de nombreux débats et controverses à propos de ce que l'on peut breveter et ce que l'on ne peut pas breveter. Le débat n'est pas clos et pose une série de questions : peut-on breveter le vivant ? Où se situe la distinction entre une invention (brevetable) et une découverte (non brevetable) ? Les enjeux économiques liées aux inventions du génie génétique entravent-ils la libre circulation de l'information dans la communauté scientifique ? Les enjeux économiques entraînent-ils que l'on privilégie certains domaines de recherches plutôt que d'autres ? Les

produits développés sont souvent orientés pour satisfaire une clientèle solvable, qu'en est-il alors de projets destinés à résoudre certains problèmes que connaissent les pays en voie de développement ? Risquent-ils un jour d'intéresser réellement les firmes privées ? Ces pays ont-ils les moyens de recourir à de telles technologies ? Etc.

Génie génétique et animaux et plantes transgéniques (ou OGM ; Organismes Génétiquement Modifiés)

À ses débuts, le génie génétique s'appliquait aux bactéries. Puis, les généticiens ont voulu essayer de modifier le génome de plantes et d'animaux en y introduisant un ou des gènes d'intérêt provenant d'une autre espèce. Des organismes ainsi modifiés sont aussi appelés transgéniques.

Pourquoi créer de tels animaux ou de telles plantes ?

En introduisant dans une plante un gène de résistance à un herbicide par exemple, on peut pulvériser cet herbicide sur le champ sans conséquences pour la plante transgénique. Introduire dans une plante un gène de résistance à une maladie entraîne une amélioration des rendements. Introduire le gène de l'insuline humaine chez la brebis de telle sorte que l'insuline produite soit évacuée par les glandes mammaires entraîne la production d'insuline humaine que l'on peut utiliser comme médicament, etc.

Parmi les problèmes soulevés par les plantes transgéniques, il y a celui des demandes de brevets déposées par les sociétés privées qui veulent ainsi obtenir une protection légale et un monopole sur les plantes mises au point (exemple : le brevet sur le gène terminator (son effet est d'empêcher la germination des graines récoltées) obtenu par la firme Monsanto. Le monopole détenu sur certaines plantes transgéniques risquerait à terme de défavoriser encore plus les pays en voie de développement où les petits agriculteurs n'ont pas les moyens financiers pour acquérir ce type de biotechnologies.

1. Pour réaliser des **plantes transgéniques**, trois techniques sont principalement utilisées :

- vecteur biologique : on utilise un plasmide d'une bactérie du nom d'Agrobacterium tumefaciens. Elle provoque une sorte de cancer chez la plante et a pour particularité

d'injecter un plasmide dans le patrimoine génétique de la plante. Celui-ci s'y multiplie de manière autonome. On insère dans ce plasmide le gène d'intérêt que l'on a choisi et le plasmide « se charge » de transférer le gène dans le patrimoine génétique de la plante. Cette technique ne marche que pour certaines plantes telles que le tabac, le colza, la tomate, le melon, le tournesol, etc.

- biolistique : pour les plantes qui sont insensibles à cette bactérie (blé, maïs, orge, riz, coton, soja, etc.), on utilise un microcanon qui projette des microbilles, de quelques micromètres de diamètre, enduites d'ADN. Cet ADN comprend le gène à transférer et on espère qu'il parviendra à s'insérer dans les cellules végétales.
- électroporation ou utilisation d'un agent chimique : au moyen d'impulsions électriques (électroporation) ou d'un agent chimique (polyéthylène glycol), on augmente temporairement la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui facilite la pénétration d'un transgène dans les cellules.

Les techniques de transgénèse ne permettent l'intégration du gène que dans un petit nombre de cellules. Avant d'obtenir une plante, il faut sélectionner les cellules transformées et les multiplier avant de régénérer la plante entière (par des techniques de culture in vitro).

2. Pour les **animaux transgéniques**, on utilise quelques fois la méthode de microinjection d'une solution d'ADN dans un œuf fécondé, ou une méthode qui consiste à introduire le gène voulu au moyen d'un virus modifié. Cependant, les techniques d'insertion d'un gène nouveau dans un organisme supérieur ne sont pas très efficaces parce que le gène nouveau peut s'insérer n'importe où et ainsi provoquer, dans bon nombre de cas, l'arrêt du développement de l'embryon.

Certains animaux transgéniques servent de modèles pour étudier des maladies humaines (on provoque la maladie chez l'animal en le modifiant génétiquement) ou de modèles pour mettre au point des méthodes de thérapie génique avant de passer à l'homme. Dans d'autres cas, on espère pouvoir utiliser des animaux transgéniques pour produire des protéines humaines permettant de soigner certaines maladies.

Par exemple, dans le diabète, l'hémophilie, etc., on peut utiliser des protéines pour pallier des déficiences de l'organisme. Cependant, la purification des protéines à partir du sang est coûteuse, ne donne pas toujours de bons rendements et engendre des risques

de contamination par des agents infectieux (comme dans l'affaire du sang contaminé en France, par exemple). Leur utilisation thérapeutique est dès lors limitée. D'où l'idée, pour en faire bénéficier un plus grand nombre (et accroître ses bénéfices) et d'éviter les contaminations, de créer des animaux transgéniques qui les produiraient en grandes quantités. Si le principe est simple, plusieurs difficultés techniques existent (arriver à intégrer le gène (pourcentage de réussite généralement faible), produire la protéine, protéines produites sous une forme biologiquement active, sécrétion en quantités suffisante, éviter la production hors des glandes mammaires pour éviter l'altération de la santé de l'animal, etc.) et font que le nombre d'animaux porteurs de gènes humains est encore peu élevé.

À l'heure actuelle, trois protéines préparées à partir du lait d'animaux transgéniques sont en cours d'essais cliniques et plus de dix autres attendent leur tour. Il s'agit essentiellement de facteurs de coagulation du sang, de facteurs de croissance, d'hormones, d'antigènes utilisables pour les vaccinations et d'anticorps.

Les animaux transgéniques posent des questions d'ordre éthique :

- les progrès apportés par la transgénose animales se justifient-ils par rapport à la souffrance animale ? (création d'animaux monstrueux ou physiquement affaiblis, etc.)
- quelles seront les conséquences à long terme d'une application massive de transgénose par rapport à la biodiversité animale ?
- problématique de la brevetabilité du vivant.
- quand les techniques seront davantage maîtrisées, les appliquera-t-on pour éviter certaines maladies génétiques graves et éventuellement sur une manipulation du génome des cellules sexuelles, c'est-à-dire sur le patrimoine génétique des générations futures ?

Autre point que l'on pourrait aussi explorer : la production de médicaments par génie génétique (vaccins à ADN, production de protéines humaines, etc.) à partir de bactéries ou de cellules en culture. Tout cela est source d'immenses profits pour l'industrie pharmaceutique.

N.B. Les vaccins actuellement utilisés contre la méningite chez les nourrissons sont issus du génie génétique.

Organismes Génétiquement Modifiés ou OGM

Pour parler d'animaux ou de plantes transgéniques, on utilise également le terme de « organisme génétiquement modifié ». Les OGM (et plus particulièrement les plantes transgéniques) sont au cœur d'une controverse qui bat son plein **{ENCART 39}**.

L'industrie agro-alimentaire et pharmaceutique (les deux principaux secteurs d'application du génie génétique) soutiennent presque sans conditions les OGM et vantent leurs mérites alors que de nombreux groupes de consommateurs, d'écologistes, etc., se montrent très réticents et mettent en avant toute une série de dangers liés aux OGM. Chacun à sa manière est aussi radical que l'autre et il n'est pas toujours facile d'y voir clair **{ENCART 40}**.

L'évaluation des risques liés à la consommation d'OGM chez l'homme reste théorique parce qu'on n'a pas encore de recul suffisant à cause du caractère récent de cette consommation. Une majorité de l'opinion publique pense que la consommation d'OGM revêt un caractère dangereux pour la santé. Qu'en pensera-t-on dans cinquante ans ? **{ENCART 41}**

Un bref tour du point de vue de l'industrie agro-alimentaire

Des arguments des industries agro-alimentaires :

- ✓ Depuis l'aube de l'humanité, l'homme a toujours essayé d'améliorer les espèces en utilisant la sélection des individus les plus appropriés à ce qu'il recherchait et en les croisant entre eux pour obtenir des individus plus performants dans la descendance. De même, la fabrication du pain, de la bière, du vin, etc., requièrent le processus de la fermentation (qui est une technique biotechnologique). Ainsi, le génie génétique peut être vu comme la continuation de cette tentative d'améliorer les espèces, en apportant des outils de sélection plus précis et des conditions d'efficacité et de sûreté supérieures.
- ✓ En réponse à l'évolution démographique de la planète, l'agriculture devra produire davantage sur les terres déjà exploitées. À terme, le recours au génie génétique pourrait permettre de résoudre la faim dans le monde en créant des espèces plus productives.

- ✓ Le génie génétique devrait identifier le (les) gène(s) permettant une meilleure résistance à la sécheresse pour pallier les problèmes croissants d'approvisionnement en eau dans de nombreux pays en voie de développement.
- ✓ Les innovations technologiques en matière d'agriculture permettront de produire des aliments qui ont plus de goût (amélioration des qualités gustatives), qui contiendront des éléments nécessaires et que l'on prend actuellement en supplément (vitamines, acides aminés, etc.), etc. Toutes ces améliorations devraient profiter au consommateur. De même, l'amélioration de la qualité des espèces végétales (enrichies en acides aminés) devrait améliorer la santé des animaux (aliments plus sains).
- ✓ Certains produits médicaux issus de la culture de plantes transgéniques pourraient être synthétisés en grandes quantités et pour un coût modique.
- ✓ Le génie génétique permet d'obtenir, beaucoup plus rapidement (stabilisation en 3 à 4 ans) que par la méthode de croisements successifs (8 à 10 ans pour stabiliser le gène), une plante porteuse d'un gène présentant un caractère d'intérêt. De plus, il permet d'introduire des caractères intéressants provenant d'autres espèces, ce qui n'est pas possible via la sélection classique.
- ✓ En Europe occidentale, beaucoup de problèmes liés aux plantes transgéniques auraient un rapport entre autres avec la valeur symbolique forte que représente l'alimentation humaine. L'acte de se nourrir est plus que la satisfaction d'un « besoin » physiologique, il procure un certain plaisir. Il semblerait aussi que libéré de savoir s'il aurait à manger demain, le consommateur peut s'interroger sur ce qu'il mange. Le « traumatisme de la vache folle » ou celui du sang contaminé n'y sont peut-être pas étrangers non plus. On assisterait à une sorte de diabolisation du génie génétique.
- ✓ Grâce à la résistance aux herbicides ou aux insectes nuisibles, on utilisera moins d'herbicide ou de pesticide. C'est un outil supplémentaire pour améliorer la production de l'agriculteur, respecter au mieux l'environnement voire réduire ses coûts.
- ✓ etc.

Réponse de ces industries à quelques craintes des consommateurs ou des détracteurs :

- ✓ Les modifications du génome n'ont pas d'effet sur le goût ou la valeur nutritive des aliments ;
- ✓ Avant la mise sur le marché, toute plante transgénique et ses produits dérivés sont soumis à des tests rigoureux par des experts indépendants. Ces tests ont pour objectif d'évaluer leur potentiel allergène. En cas de doute, ils ne sont pas commercialisés ;
- ✓ Quand il existe une plante sauvage apparentée à la plante transgénique, le risque de croisement et de transmission du transgène existe mais il semble que la probabilité de ces croisements soit très faible. Il semble que les risques de transmission de transgène de résistance à un herbicide aux parentes sauvages soit très surestimé. De plus, pour toute nouvelle plante transgénique, de nombreux essais sont réalisés parmi lesquels, les conséquences d'une éventuelle dissémination de leur pollen reçoivent une attention particulière. Quand un risque pour l'environnement est soupçonné, la plante est écartée ;
- ✓ Pour ce qui est de la transmission de transgènes de résistance à un antibiotique aux microorganismes de la flore microbienne, il faudrait la conjonction de trois événements étant chacun très rares : que le transgène reste complet (pas digéré), qu'il soit mis en présence de bactéries qui se transforment spontanément et que l'ADN puisse être intégré. En l'état actuel des connaissances, cela paraît hautement improbable et aucune tentative pour mettre cette possibilité en évidence n'a été positive (ces risques sont étudiés depuis 10 ans).

Un bref tour d'horizon du point de vue des détracteurs des OGM

Quels sont les arguments utilisés ?

- ✓ la création des OGM ne poursuit pas les processus d'amélioration des plantes cultivées parce que ceux-ci respectaient « l'ordre de la nature » alors que les OGM transgressent les barrières inter-espèces. De tels organismes n'auraient jamais pu exister dans la nature. À terme, on risque de voir disparaître la notion d'espèce pour voir se développer celle d'organisme produisant telle ou telle molécule.

- ✓ le risque allergique : qu'est ce qui garantit que la protéine exprimée par le transgène n'est pas allergène ? Ainsi , le cas du soja où un gène provenant de la noix du Brésil avait été introduit. On s'est ensuite rendu compte que les propriétés allergisantes de la noix du Brésil se retrouvaient dans le soja. Ce soja n'a donc jamais été commercialisé. Comme on connaît encore relativement peu de choses sur les causes et les circonstances d'apparition des allergies, il serait plus prudent de ne pas augmenter inutilement les risques.
- ✓ le risque toxicologique : quelles garanties a le consommateur que l'introduction d'un transgène ne va pas entraîner la production d'une toxine ou l'augmentation de la production d'une toxine habituellement à l'état de trace dans la plante ?
- ✓ On utilise généralement comme marqueur (c'est-à-dire pour identifier les plantes ayant intégré le gène d'intérêt), un gène de résistance à un antibiotique. Ce gène n'a ensuite plus aucune fonction mais qu'en est-il du risque de transmission de ces gènes de résistance aux antibiotiques aux microorganismes du tube digestif ? Or, les antibiotiques sont les seules armes que nous possédons contre les bactéries pathogènes.
- ✓ le manque de transparence pour le consommateur dans l'étiquetage des denrées alimentaires. La directive européenne 90/220 (23 avril 1990) et le règlement qui la complète (CE n°258/97, n°1813/97 et n°1139/98) sont flous, ne permettent pas un étiquetage satisfaisant et sont difficilement applicables sans quelques aménagements. Ces directives sont en train d'être revues. Le consommateur est-il correctement informé ? Il n'existe pas encore de méthodes normalisées capables de détecter la présence d'OGM à travers toute la chaîne alimentaire, notamment après transformation des matières premières. De même, on n'a pas encore décidé du seuil de présence d'ADN modifié à partir duquel il conviendrait d'étiqueter les denrées.
- ✓ Les variétés étant protégées par un brevet, la société détentrice du brevet peut poursuivre un agriculteur qui se serait procuré des graines chez un voisin par exemple. Il semblerait même que certaines sociétés, telle Monsanto, paient des agences de détectives pour « traquer » les agriculteurs qui pirateraient ses semences. S'il est légal pour un agriculteur de conserver une partie de sa récolte pour ensemercer l'année suivante en ce qui concerne des semences classiques, cela devient illégal avec les OGM puisqu'il existe un brevet. Les agriculteurs deviennent donc de plus en plus dépendants des producteurs d'OGM. Notamment, en ce

qui concerne les variétés munies du gène terminator, cette dépendance est très marquée puisque les récoltes issues de tels plants sont incapables de germer à nouveau.

- ✓ Un autre enjeu lié au gène terminator est que finalement, on peut dire que le projet de l'industrie est de stériliser le vivant, de contrer sa nature qui est de se multiplier et de se reproduire.
- ✓ En ce qui concerne les OGM résistants à des herbicides, cela entraînera un accroissement de l'utilisation des herbicides avec des conséquences sur l'environnement. Cela accroît encore le pouvoir des l'industrie agro-alimentaire sur les paysans puisqu'elle augmente ses ventes d'OGM et d'herbicide. Cela traduit la logique de rentabilité de l'industrie agro-alimentaire au détriment de l'environnement et de la santé.
- ✓ Peut-on accepter que les sociétés agro-industrielles s'approprient la diversité génétique en faisant déposer des brevets sur le vivant ? Acceptera-t-on de manger des laitues contenant des gènes humains ? Accepte-t-on que l'homme ait le droit d'interférer avec les mécanismes de la vie ?
- ✓ Les risques de la dissémination des transgènes aux plantes sauvages apparentées risque d'entraîner la création de « super mauvaises herbes » fertiles et insensibles aux herbicides. Ce flux de gènes risque de générer une pollution génétique irréversible parce que l'on ne pourra pas ramener au laboratoire un gène qui se serait échappé d'une plante transgénique.
- ✓ Les OGM n'ont pas de passé évolutif et ont un avantage sélectif par rapport aux plantes locales puisqu'ils sont capables de résister aux prédateurs naturels. Cela ne risque-t-il pas de conduire à un appauvrissement de la biodiversité par la disparition des plantes locales moins bien « armées ».
- ✓ Les risques pour l'agriculture bio de se trouver sans possibilité de contrer les insectes ravageurs devenus résistants aux insecticides naturels.
- ✓ Les OGM ne semblent apporter aucun avantage par rapport aux produits traditionnels. Ils pourraient au contraire intensifier le processus d'appauvrissement de goût des aliments déjà entamé par l'agriculture intensive. On risque aussi de perdre le savoir-faire des paysans.

- ✓ On n'est pas encore capable d'évaluer l'impact de ces organismes à long terme sur l'environnement et la santé. La première commercialisation d'un OGM date de 1994.
- ✓ « Les OGM résoudre le problème de la faim dans le monde » : le problème ne se pose pas ainsi parce que les récoltes actuelles suffisent pour nourrir toute la planète et de nombreuses terres en Europe sont mises en jachère pour excédent de production. Le problème de la faim se situe ailleurs et est surtout une question de répartition des aliments.
- ✓ Les risques pour les pays en développement. Les agriculteurs y travaillent encore de manière traditionnelle, dans de petites exploitations et ressèment chaque année leur récolte.
- ✓ « Les OGM permettraient de produire à moindre coût ». Dans le cas du maïs, les graines transgéniques coûtent plus cher que les graines traditionnelles et on n'est pas sûr que les agriculteurs pourront amortir le surcoût du maïs transgénique.
- ✓ Les modifications apportées aux plantes transgéniques doivent les faire considérer comme des médicaments et en tant que tels, elles devraient subir les mêmes types de contrôles.
- ✓ On devrait pour les OGM appliquer de manière stricte le *principe de précaution* [\(ENCART 42\)](#).
- ✓ Etc.

Quels sont les enjeux d'un point de vue économique ?

- ✓ les multinationales de l'agro-alimentaire ont investi des sommes colossales dans la recherche sur les plantes transgéniques. L'importance des enjeux économiques accroît la pression de ces multinationales sur la communauté européenne, par exemple. Le chiffre d'affaire mondial du secteur des OGM est passé de 75 millions de dollars en 1995 à 1,5 milliard de dollars en 1998.
- ✓ L'industrie chimique, pharmaceutique et pétrochimique a joué un rôle majeur pour faire entrer le vivant sur la scène du droit des brevets, en investissant beaucoup d'argent dans les recherches dans ce domaine et en voulant récupérer les bénéfices et les retombées de ces inventions.

- ✓ L'objectif des sociétés productrices n'est pas de « garantir la sécurité des produits alimentaires génétiquement modifiés. Leur intérêt est d'en vendre le plus possible. C'est aux organismes de contrôle de veiller à la sécurité » (propos rapportés par M. Pollan dans son article « *playing god in the garden* », The New-York Times magazine, 28 octobre 1998, et tenus par le directeur de la communication des entreprises Monsanto).
- ✓ La possibilité d'obtenir des brevets sur le vivant risque d'entraîner le monopole de quelques multinationales dont dépendront totalement le monde agricole.
- ✓ Certains pensent que renoncer à la culture d'OGM risque de placer l'Europe à la traîne par rapport aux pays qui ont adopté leur culture. L'Europe serait alors « arriérée » par rapport à ces pays.
- ✓ Les pouvoirs publics ont tendance à soutenir l'essor du génie génétique parce que celui-ci joue un rôle dans la croissance économique.

divers

- ✓ Le risque sanitaire s'évalue différemment selon des critères d'ordre culturel. Ainsi, les américains et les anglais refusent d'importer les fromages au lait cru dont la durée d'affinage est inférieure à 60 jours. En effet, dans ces types de fromages, le risque de développement de germes pathogènes est plus grand. Par contre, ces fromages sont très appréciés des français et des italiens. D'un autre côté, les OGM sont relativement bien acceptés aux États-Unis alors qu'ils suscitent une méfiance côté européen. Il semble que chaque pays ait sa propre notion du risque.
- ✓ Les OGM sont « bien perçus » des consommateurs aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Argentine. Leur acceptation du public est mitigée au Japon, au Brésil, en Europe.
- ✓ Les enjeux sont considérables mais on ne voit pas apparaître de véritables débats de société (même si de plus en plus de sites internet concernent les consommateurs et les citoyens, mais avec des retombées uniquement sur les personnes ayant accès à cette technologie).

Quelques questions éthiques soulevées par les OGM

- La manipulation de bactéries pour produire telle ou telle protéine, semble-t-il, ne pose pas ou peu de problèmes éthiques. Par contre quand il s'agit de manipuler génétiquement des plantes mais surtout des animaux, les difficultés surviennent, surtout dans les pays industrialisés (les pays en voie de développement ont d'autres préoccupations). Elles concernent le traitement des animaux, génèrent une peur de l'extension des techniques au clonage humain ou aux manipulations sur l'humain, etc. Dans le domaine des plantes transgéniques, des questions se posent quant aux répercussions sur l'environnement et la santé humaine.
- Quels sont les risques liés à la présence de transgènes exprimant une résistance aux antibiotiques ? Quels sont les risques de développement de résistances aux transgènes synthétisant des protéines qui jouent un rôle de pesticide ou d'herbicide (quelles sont alors les possibilités offertes à l'agriculture biologique pour lutter contre des ravageurs résistants aux biopesticides) ? Le brevetage des transgènes n'implique-t-il pas une concentration de pouvoir au niveau de quelques mégafirmes ? Quelles seront les possibilités des pays en voie de développement pour s'opposer à la mainmise des industries agro-alimentaires sur leur biodiversité ? Comment le consommateur peut-il savoir ce qu'il mange alors qu'au niveau de l'étiquetage règne un flou artistique : étiquetage des produits contenant des OGM mais pas de ceux contenant des dérivés provenant d'OGM (exemple la lécithine de soja) ? Les agriculteurs vont-ils devenir dépendant des multinationales de l'agro-alimentaire (gène terminator) ? Quel monde les pays riches sont-ils en train d'imposer à l'ensemble de la planète ?
- Quelle est la pertinence sociale, économique et politique de ces recherches ? Les OGM ne sont pas seulement l'affaire des scientifiques et des experts, ils mettent en jeu le devenir de l'humanité et nécessiteraient davantage de participation aux débats de la part des citoyens.
- Accepte-t-on de réduire le vivant à une source de bénéfices qui se présentent sous la forme banale de filaments d'ADN ?

Autres points que l'on pourrait aussi explorer :

- Échec des négociations sur la biosécurité à Carthagène (Colombie) en février 99
- Attitude des sociétés de grande distribution face aux OGM suite à la méfiance montrée par les consommateurs. Au moins 7 d'entre elles (dont Nestlé qui était pour l'utilisation d'OGM en 1996) certifient qu'elles ne recourront pas aux OGM pour la fabrication de leurs produits.

Eugénisme

L'eugénisme caractérise tout projet (à l'échelle d'une population) visant à influencer la transmission de caractères héréditaires afin d'améliorer l'espèce humaine. On dira qu'il est « positif » si on cherche à favoriser les caractères favorables et « négatif » quand il cherche à éliminer les caractères défavorables en évitant leur transmission.

Il s'agit, cependant, de distinguer les pratiques individuelles ayant des effets eugéniques des pratiques politiques eugéniques systématiques au niveau de toute une population (par exemple, en 1995, la Chine a édicté, entre autres, une loi qui recommande à ceux souffrant d'une maladie génétique grave de se faire stériliser). De même, au niveau des pratiques eugéniques individuelles, il s'agit de distinguer les méthodes qui visent à empêcher la naissance d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire grave et incurable de celles qui correspondent à un désir d'enfant conforme, voire parfait (par exemple, éliminer l'embryon qui porterait un gène de susceptibilité à l'obésité). Si le conseil génétique est eugénique, il s'agit d'un eugénisme individuel, en principe librement choisi par le couple concerné. Actuellement, les propositions d'avortement sont proposées uniquement en cas de dépistage d'une maladie héréditaire grave et incurable. Il y a d'ailleurs un débat éthique quant à la légitimité de telles pratiques. Que signifierait une humanité parfaite ? Qui déciderait de ce qu'est la perfection ? Selon quels critères ? Établis par qui ? N'est-il pas abusif de croire à l'existence d'un consensus universel sur ce que serait l'humanité idéale qui serait suffisamment précis ?

Ce terme d'eugénisme est souvent entouré de débats passionnels parce qu'il suggère d'abord une politique d'élimination, voire d'extermination des plus inaptes (rappelons-nous la politique allemande durant la deuxième guerre mondiale). Tous, cependant, n'y voient pas forcément et dans tous les contextes l'élitisme ou le racisme. Parmi leur arguments en faveur d'un eugénisme « individuel » on trouve :

- l'élimination de gènes défavorables pour remplacer la sélection naturelle qui ne s'exerce plus guère sur l'homme (progrès de la médecine et réduction de la mortalité des « plus inaptes ») ;

- il permettrait d'éviter la fatalité génétique mais en utilisant les moyens à notre portée de manière responsable et limitée ;
- il permettrait d'éviter la diffusion incontrôlée de gènes défectueux aux générations futures, donc un moyen de diminuer les risques individuels et collectifs de dommages dus à ces gènes défectueux.

Cependant, il s'agit aussi de ne pas oublier que des arguments eugéniques sont aussi utilisés par des mouvements racistes avec de moins nobles intentions.

Les adversaires de l'eugénisme opposent comme arguments que :

- l'eugénisme est associé à une discrimination génétique. De quel droit peut-on juger qu'une personne est apte ou inapte ? Qui décide du seuil de normalité ? Pourquoi les biologistes pourraient-ils décider de ce qui est bon ou mauvais pour l'humanité ou de ce que serait une humanité améliorée ?
- le savoir génétique est limité et on n'est pas en mesure aujourd'hui de décider quels sont les bons et les mauvais gènes. De plus, il semble que l'état hétérozygote (un gène normal et un gène muté) favorise les individus contre d'autres maladies (anémie falciforme). On ne saurait donc définir dans l'absolu ce que serait une « bonne dotation génétique ». Il serait peut-être imprudent, avec les connaissances que nous avons, d'essayer d'améliorer le patrimoine génétique des individus et des populations ;
- l'eugénisme risque d'appauvrir la diversité génétique humaine or, le polymorphisme génétique est un avantage sélectif pour l'individu. La réduction de la diversité génétique d'une espèce conduit généralement à son extinction ;
- accepte-t-on de faire de l'être humain un objet manipulé que ce soit au profit de la société ou au profit de fantasmes (enfant parfait) ?
- accepte-t-on que son enfant soit différent de ce que l'on désirait ?
- quel message implique l'eugénisme pour les handicapés ?

Biodiversité

Par biodiversité, on entend le plus souvent le nombre et la variété des organismes vivants de la planète. Elle se définit en termes de gènes, d'espèces et d'écosystèmes, lesquels sont le résultat de millions d'années d'évolution.

Si la conservation de la biodiversité préoccupe, c'est parce que le taux d'extinction des espèces n'a jamais été aussi rapide qu'à présent. En effet, les activités humaines menacent plus que jamais auparavant la survie des espèces. On estime en effet qu'au rythme actuel des déforestations, 2 à 8 % de la totalité des espèces vivantes auront disparu d'ici 25 ans.

Garantir une diversité biologique abondante, c'est aussi garantir plus de ressources pour la recherche pharmaceutique et médicale, pour le développement économique et des réponses d'adaptation aux changements, tels que le climat ou une épidémie, par exemple.

La biodiversité est notamment mise en danger par l'économie de marché et la standardisation. Ainsi, on en arrive peu à peu à sélectionner certaines espèces de pommes, par exemple, parce qu'elles correspondent à ce que le consommateur recherche. Cela risque d'avoir comme conséquences à plus ou moins long terme la disparition des espèces de pommiers qui ne correspondent pas à ces critères de standardisation. De même, les multinationales agro-alimentaires cherchent à imposer leurs plants génétiquement modifiés au détriment des espèces traditionnelles mais aussi à favoriser encore davantage la monoculture intensive.

Une convention internationale sur la diversité biologique a été ratifiée par 153 pays lors de la conférence de Rio en 1992. Ces négociations insistent aussi sur la nécessité d'un partage équitable entre les pays développés et en voie de développement des bénéfices provenant de l'utilisation des ressources génétiques.

Inné - acquis dans les comportements humains

Par inné, on entend ce qui dans nos comportements et nos réflexes est conditionné par notre patrimoine génétique et, par acquis, ce qui en nous est conditionné par un apprentissage ou une influence de notre milieu (social, culturel, environnement, etc.).

Depuis le début du siècle on assiste à un conflit entre partisans de l'inné et partisans de l'acquis.

Un certain nombre de biologistes sont convaincus que le comportement de l'homme est entièrement déterminé par son patrimoine génétique. Ils sont à l'origine de toute une série de recherches qui tentent de mettre en évidence un lien entre patrimoine génétique et tendance à la violence, à l'alcoolisme, à la névrose, etc. D'où aussi tous les titres accrocheurs que l'on peut voir dans les journaux à propos de la découverte du gène de la criminalité, de l'alcoolisme ou de l'homosexualité, etc. Certains chercheurs commencent aussi à avancer l'hypothèse que différentes formes de comportement asocial (timidité, misanthropie, anxiété, etc.) auraient des causes génétiques. À la limite, les causes de nos comportements seraient principalement (voire exclusivement) biologiques.

D'autres biologistes, pensent au contraire que, si l'on ne peut négliger l'influence du patrimoine génétique, on ne peut pas non plus nier l'influence du milieu dans lequel on vit. Ils tentent de mettre en garde contre ce glissement de l'acquis vers l'inné. La biologie du développement notamment défend l'idée que les gènes ne sont pas tout : les gènes seuls sont incapables de former un organisme. La formation d'un nouvel organisme dépend d'une dynamique où les protéines provenant de la mère et présentes dans l'œuf interagissent avec l'activité des gènes. Les recherches en biologie du développement devraient peu à peu miner les hypothèses fondées sur un déterminisme génétique simpliste.

Un exemple de controverse liée à l'inné et l'acquis :

Existe-t-il un gène de l'homosexualité ? C'est en 1993 que l'équipe de D. Hamer publie un article sur un lien entre des marqueurs d'ADN du chromosome X et l'orientation sexuelle mâle. Dans la presse grand public, cette nouvelle est relayée comme la découverte du gène de l'homosexualité. Pourtant, dans leur article, Hamer et son équipe précisent qu'ils

travaillent sur un groupe d'individus homosexuels particuliers : tous ont au moins un parent proche homosexuel. Ils recherchent chez ces individus s'il existe une corrélation entre leur orientation sexuelle et leurs gènes. Au vu des résultats obtenus, ils pensent qu'il existe une forte corrélation entre l'héritage de marqueurs génétiques dans une région du chromosome X et l'orientation sexuelle dans le groupe sélectionné. Leur interprétation favorise la génétique plutôt que l'environnement. Signifierait-elle que l'homosexualité est une maladie à laquelle l'individu ne peut échapper ? Ce genre d'argument ne conduit-il pas à légitimer une non action puisque « on ne peut rien y faire » ?

Idem pour le QI. Un livre sorti en 94 aux États-Unis³⁴ prétend que le QI est affaire de génétique (uniquement) et que les noirs sont inférieurs aux blancs du point de vue du QI. Le réductionnisme génétique conduit aussi à utiliser des arguments pseudo-scientifiques pour étayer des thèses racistes ou pour développer une politique eugéniste discriminatoire vis-à-vis des handicapés, des porteurs de maladies graves incurables, etc.

Associer personnalité et génétique peut avoir de sérieuses conséquences sociales. Ainsi, toute notre personnalité est-elle par avance définie dans notre génome ? Si oui, à quoi peut-il servir de vouloir réformer notre société et ses institutions puisque seul un changement de gènes pourrait apporter des solutions ! Mais cette approche est-elle vraiment la seule à prendre en considération ? Plusieurs exemples montrent comment cette interprétation du « tout génétique » peut influencer la politique et la société et entraîne un risque de discrimination génétique comme celle vue dans la fiche sur les tests génétiques et les assurances ou les employeurs.

Aux États-Unis, il semble que cela aille déjà jusqu'à un classement des enfants en fonction de critères génétiques et pseudo-scientifiques dans certaines écoles. Et même, dans des établissements, certains enseignants ont tendance à livrer à eux-mêmes les élèves génétiquement « inférieurs » puisque « de toute façon, leur caractéristiques génétiques sont telles, qu'ils sont incapables d'apprendre aussi bien que les autres ». Cela va à l'encontre des

✓ _____

³⁴ R. Herrnstein, C. Murray. *The Bell Curve*. Free Press, 1994, 845 p. N.B. : les auteurs tirent une grande partie de leurs sources d'un magazine d'anthropologie raciste.

toutes les recherches qui postulent l'hypothèse que l'alimentation, le mode de vie, l'origine familiale, la culture, etc., influencent fortement les capacités d'apprentissage.

Aux États-Unis, toujours, certains États recourent à des scanners sur des sujets violents pour estimer le risque de récidive et, en fin de compte, déterminer la peine. Dans ce pays, les exemples de discrimination pour raison génétique sont fréquents et plus ou moins connus. On voit là se profiler la menace de l'eugénisme public d'État.

Accepterons-nous de vivre dans une société où les individus seront classés en fonction de leurs caractéristiques génétiques ? Accepterons-nous de nous voir fermer des portes (emploi, assurance, éducation, etc.) à cause de nos caractéristiques génétiques ? Acceptons-nous d'utiliser un modèle faisant croire que tout en nous dépend de notre patrimoine génétique ? Un tel modèle résiste-t-il à la critique scientifique ?

Thérapie génique

Le pari de la thérapie génique c'est d'essayer de corriger le fonctionnement défectueux d'un gène directement dans les cellules, par l'introduction d'un gène correcteur par exemple. L'idée est donc celle d'une réparation des gènes. Elle est révolutionnaire en ce sens qu'elle devrait permettre de guérir une maladie grave en donnant de nouvelles instructions génétiques à l'organisme, et cela, sans recourir ni à la chirurgie, ni aux médicaments.

Bien que très séduisante en théorie, l'efficacité de la thérapie génique doit encore être éprouvée. Si les essais cliniques ont débuté il y a environ 10 ans, ils n'en sont encore qu'à leur début et ne concernent qu'un très petit nombre de malades (soit ayant des maladies monogéniques graves, soit souffrant de cancers). Pour le moment, elles sont le plus souvent destinées à éprouver la tolérance à ces nouvelles stratégies et leur innocuité pour le patient. Mais on manque encore de recul pour une analyse approfondie de ses résultats. Les essais ne portent que sur les cellules somatiques (cellules du corps), les chercheurs s'étant jusqu'à présent interdit de modifier les cellules germinales (ovules et spermatozoïdes), ce qui modifierait aussi le patrimoine génétique des descendants.

Hypothèse posée par la thérapie génique

Les thérapies géniques sont de deux types : *ex vivo* ou *in vivo*. Dans le premier cas, on extrait des cellules de l'organisme, on les traite puis on réimplante les cellules transformées (80 % des essais actuels). Dans le second cas, on essaie d'insérer directement le gène dans les cellules du patient (environ 20 % des essais actuels).

Pour l'instant, on a besoin d'un vecteur pour introduire le gène, et ce dans les deux cas. Il s'agit le plus souvent de *virus* rendus inoffensifs et dans lesquels on remplace des gènes viraux par le gène d'intérêt. On peut aussi utiliser des *liposomes* (complexes formés de lipides et d'ADN). De nouvelles techniques sont actuellement développées : injection d'« *ADN nu* », tentative de création de *chromosomes miniatures*, mise au point de *lipoplexes* (sorte de liposome où l'on utilise des lipides cationiques — chargés

positivement à leur extrémité hydrophile³⁵ — capables d'intégrer des plasmides), mise au point de *polyplexes* (polymères cationiques qui forment des complexes avec l'ADN). Il n'y pas de vecteur idéal, chacun a ses spécificités, ses avantages et ses inconvénients.

Plus de la moitié des essais en cours visent à traiter le cancer qui est la première cause de mortalité dans les pays occidentaux (ce qui un exemple typique de l'influence de l'économie de marché sur la direction des recherches). L'ambition est soit de renforcer les mécanismes de protection de l'organisme contre les cellules cancéreuses, soit de sensibiliser ces cellules à un médicament.

Quelques obstacles rencontrés par la thérapie génique

- problèmes de réaction immunitaire envers les vecteurs utilisés ;
- difficulté pour les vecteurs d'atteindre les cellules-cibles, on n'a pas encore mis au point un vecteur capable de « se diriger » dans le corps humain (manque de sélectivité).
- si le vecteur utiliser est un rétrovirus (ce type de virus a pour habitude d'insérer ses gènes dans le génome), il existe un risque d'insertion du gène au hasard dans le génome, par exemple, au milieu d'un gène important pour le fonctionnement de la cellule, ou dans une séquence promotrice ou régulatrice, etc. Ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour les cellules concernées et peut-être aussi pour l'individu.
- si le vecteur choisi est un virus classé dans la famille nommée « adénovirus », il peut arriver que le gène incorporé ne s'exprime que transitoirement, ce qui entraîne une efficacité limitée. Mais, ce problème devient un avantage si on ne désire qu'une activité transitoire.
- dans certains cas, les gènes introduits sont inactivés par les cellules.
- risques que les virus retrouvent une activité pathogène.
- etc.

✓ _____

³⁵ L'ADN est une molécule chargée négativement, la membrane cellulaire aussi.

Quelques enjeux éthiques du débat relatif la thérapie génique

Pour l'instant, on semble d'accord pour que la thérapie génique ne s'applique qu'en dernier recours ou lorsqu'elle est moins invasive que les traitements connus ou que ses bénéfices dépassent les risques qui y sont liés. Cependant, la thérapie génique appliquée aux cellules somatiques pose des questions éthiques.

- Prenons le cas d'un jeune enfant atteint d'une maladie monogénique. Ce sont ses parents qui prendront pour lui la décision de recourir ou non à la thérapie génique. La thérapie génique entre-t-elle dans le cadre de l'expérimentation sur l'enfant, avec toutes les questions que celle-ci suscite ? Qu'en pensera celui-ci une fois devenu adulte si la thérapie n'a pas été un succès ? Quelle sera sa liberté de choix face à un suivi médical à long terme qu'il n'a pas choisi ?
- Et si l'on applique la thérapie génique à l'embryon ? Acceptera-t-on d'appliquer la thérapie génique en vue d'améliorer les performances physiques ou psychiques de l'enfant à naître (recherche d'un enfant parfait) ?
- Quelle distinction fera-t-on entre thérapie génique à des fins thérapeutiques et thérapie génique à des fins eugéniques ou de confort ? Où place-t-on la limite entre le normal et le pathologique ? Qui en décide ?

Actuellement, la thérapie génique appliquée aux cellules germinales n'existe pas encore (ou du moins n'est pas encore connue), entre autres parce que les risques encourus sont jugés plus importants que les bénéfices espérés pour le moment. Elle pose néanmoins pour le futur des questions éthiques : une telle thérapie aura des répercussions sur l'ensemble de la descendance de l'individu initialement traité.

- Accepte-t-on qu'une personne puisse décider d'une modification de ses cellules sexuelles alors que cette modification aura des répercussions sur des personnes qui n'existent pas encore ?
- Quels sont les droits et les devoirs d'un individu par rapport aux générations futures ?

- Au nom de quelles valeurs avons-nous individuellement ou collectivement le droit ou le devoir de transmettre un patrimoine génétique inaltéré ? Sur quels critères se base-t-on ?
- À partir du moment où il est possible de guérir des anomalies génétiques graves, avons-nous le droit ou au contraire le devoir de transmettre un génotype sans anomalie grave en recourant à la thérapie génique ?
- Quelles seront les implications sociales de ces choix ? À qui allons-nous confier le soin d'en décider ?

Clonage

Historiquement, le mot clonage en biologie désigne une colonie de cellules issues de la division (non sexuée bien sûr) d'une seule et même cellule. On a ensuite étendu cette notion à toutes les fois où une quantité importante d'un même produit (protéine, ADN, molécules, etc.) est formée.

Exemple : le clonage d'ADN. Il consiste à insérer un fragment d'ADN choisi dans un plasmide^{36*}. On introduit ensuite le plasmide modifié (vecteur) dans une bactérie où il sera reproduit indéfiniment, produisant ainsi quantité d'exemplaires identiques de ce plasmide modifié.

On a ensuite voulu étendre cette notion à un organisme entier. Selon H. Atlan³⁷, parler de clonage d'un organisme ne se justifie que si on parle d'organismes génétiquement identiques. Deux organismes même génétiquement identiques ne sont pas totalement identiques parce que les conditions de leur développement ne sont pas identiques, même dans le cas de vrais jumeaux. Parler de clonage constituerait donc selon lui d'un abus de langage.

Quel est le *principe du clonage d'organismes* à partir des cellules embryonnaires ? Il est relativement simple. On prend un embryon de quelques cellules et on sépare celles-ci. Comme elles ne sont pas encore spécialisées, chacune d'entre elles donnera un organisme entier. Les clones formés sont génétiquement identiques entre eux (sans tenir compte de l'influence de l'environnement), mais ils ne sont pas identiques à leurs parents puisque la moitié de leur chromosomes vient du père et l'autre moitié de la mère. Cependant, cette technique n'offre qu'un taux de réussite de l'ordre de 10 %, ce qui la cantonne encore au laboratoire et tend à montrer qu'un principe simple ne signifie pas nécessairement une application simple. Les vrais jumeaux sont un cas de clonage qui se produit naturellement. (Limites du modèle simple : une

✓ _____

³⁶ Voir fiche sur bactéries et virus

³⁷ H. Atlan, Clonage et transfert de noyau, des connaissances à bien distinguer, Transversales Science Culture, n°55, Janvier/Février 1999, pp. 8-13.

fois confronté à la réalité, on voit les limites imposées par la simplification de la modélisation. Pour repasser au concret, il faut tenir compte d'éléments que l'on avait évincés du modèle.)

Qu'en est-il de Dolly, la fameuse brebis ? Peut-on dire qu'elle est le clone de sa mère comme on l'a dit dans les médias ? Non, si on reprend la définition donnée ci-dessus. Elle est simplement issue de la technique de transfert de noyau.

Théoriquement, cette technique consiste à prélever le noyau de n'importe quelle cellule d'un animal à cloner et de l'introduire dans un ovule énucléé. Un champ électrique pulsionnel permettrait la fusion entre le noyau et l'ovule puis la cellule créée se multiplierait et formerait un embryon qui n'aurait plus qu'à être transplanté dans l'utérus d'une mère porteuse.

Mais il s'agit du noyau d'une cellule différenciée (spécialisée). Or le modèle accepté jusqu'à présent est qu'une cellule différenciée est programmée en vue d'une certaine fonction et n'est plus capable d'exprimer les autres gènes. Donc, la cellule spécialisée ne serait plus capable de retourner vers l'état indifférencié qui caractérise les cellules embryonnaires issues de la fusion des cellules sexuelles.

Pourtant, le 5 juillet 1996, le théoriquement impossible se produit avec la naissance de la brebis Dolly, naissance qui n'a d'ailleurs été annoncée au monde entier qu'en février 1997 ! **{ENCART 43}**. On peut dire de Dolly qu'elle est *génétiquement identique* à son parent (qui ici est à la fois le père et la mère). Cependant, même si elle est plus proche de son parent que par le processus de reproduction sexuée, elle en diffère aussi parce que :

- les éléments du *cytoplasme* proviennent de l'ovule énucléé *d'une donneuse*. Or on connaît encore assez mal l'influence des éléments du cytoplasme sur le développement d'un individu ;
- les influences du milieu sur elle ne seront pas identiques à celles vécues par son parent.

Ces différences ont été minimisées (sinon passées sous silence) par les médias qui ont voulu renforcer l'impact de cette nouvelle en usant du terme « clonage ». Cette nouvelle de la naissance de Dolly a effectivement eu l'effet d'une bombe dans le monde entier. L'imaginaire collectif a vu dans cette réussite l'arrivée imminente du clonage humain que l'on pensait jusque là irréalisable. Cela a eu pour conséquence la décision d'interdire le clonage humain

(considéré comme une offense à la dignité humaine) et ce, notamment dans tous les organismes de recherches dépendant des fonds publics. Mais qu'en est-il au niveau du privé et jusqu'à quand tiendra cette interdiction ? Les scientifiques n'ont pourtant, à ce jour, aucun modèle précis pour expliquer comment Dolly a pu naître car le modèle accepté était que la répression génétique présente dans les cellules spécialisées est irréversible. Ils ne proposent que des suppositions sur la « reprogrammation » des cellules. L'expérience devait leur servir à comprendre le développement de l'embryon et l'effet de chromosomes « usagés par de nombreuses multiplications cellulaires » sur un individu jeune. On ne sait pas vraiment pourquoi l'expérience a fonctionné. De là à une exploitation économique rentable, il reste encore (bien ?) des étapes à franchir.

Dolly en chiffres : environ 1000 ovules et cellules de pis prélevés soumis à la fusion par impulsion électrique, 277 embryons obtenus, 247 récupérés, 29 embryons réimplantés et une seule Dolly. On ne sait pas quel genre de cellule est à l'origine de Dolly (les cellules de pis seraient de plusieurs types : comme elles se multiplient lors de la gestation, on pense qu'il pourrait y avoir des cellules encore peu différenciées dans le pis et qu'une d'entre elles pourrait être à l'origine de Dolly.

Ce genre de manipulation est très complexe et coûteux. De plus, au niveau de la pratique du transfert de noyau, on observe que divers facteurs influencent le résultat : composition du milieu de culture, la qualité du couple « donneur-receveur », la qualité de la fusion, la phase du cycle cellulaire où se trouve la cellule, la qualité des embryons obtenus, les pertes durant la gestation, les problèmes après la naissance, etc. À chaque étape, le nombre de succès diminue. Donc, si dans le principe, ce qui est possible pour Dolly peut l'être pour l'homme, les obstacles techniques au clonage humain seraient encore importants — ne fut-ce que par le nombre d'ovules utilisés. De plus, le clonage en masse ne semble pas être pour demain. Cela n'empêche cependant pas de réfléchir à ce que l'on est prêt à accepter dans ce domaine et à quel prix³⁸.

✓ _____

³⁸ Il semblerait qu'un couple d'américains ait versé 24 millions de dollars à des chercheurs pour qu'ils trouvent un moyen de cloner leur chat !

Clonage et éthique

Le clonage humain pose des questions éthiques notamment à propos du risque de commercialisation de la procréation, de celui du trafic d'ovules, du risque d'instrumentalisation de l'être humain, la peur d'en arriver à la caricature du « Meilleur des mondes » de Huxley, etc. Le clonage humain est-il inacceptable ? Il s'agit d'en discuter et de voir ce que l'on est prêt à accepter ou non et selon quelles valeurs. Par exemple, la position officielle actuelle de l'Église Catholique est un refus absolu de l'idée du clonage humain. Mais il existe d'autres points de vue et il est important qu'une discussion les rassemblant tous ait lieu. Une attitude critique serait ni une confiance absolue dans la science, ni une défiance absolue vis-à-vis des avancées scientifico-techniques. Mais, un bouleversement de notre conception de l'être humain et des vivants en général est en train de se produire et cela fait peur à la plupart d'entre nous.

Accepterait-on de produire des clones qui seraient des réserves d'organes pour l'individu à partir duquel ils ont été cloné ? (Si oui, alors on accepte aussi l'idée de tuer ces clones pour avoir accès aux organes). Accepte-t-on l'idée de pouvoir un jour cloner un proche disparu ? À quelles conditions acceptera-t-on qu'un individu se fasse cloner ? Ou qu'un couple qui risque d'avoir un enfant « anormal » puisse avoir recours au clonage ? Ou qu'une personne atteinte d'un cancer ou d'une autre maladie puisse se faire cloner afin de bénéficier des cellules de son clone ? Une interdiction pure et simple ne risque-t-elle pas non plus de produire l'effet contraire à celui recherché en conduisant les chercheurs à agir en cachette ? Quelles dérives est-on prêt, et lesquelles n'est-on pas prêt, à accepter ?

Certains ne jugent pas immoral que des personnes se clonent puisque, aujourd'hui déjà, il en est qui font des enfants dans le but explicite d'obtenir des cellules destinées à eux-mêmes ou à des parents proches (plusieurs cas ont défrayé la chronique aux États-Unis) ; mais notons pourtant que l'éthique de beaucoup est sévère vis-à-vis de telles pratiques.

Quelques arguments des partisans du clonage animal :

- un espoir pour lutter contre l'extinction d'espèces menacées ;

- la fabrication de clones d'animaux transgéniques intéressants pour la production de protéines ou de médicaments (enjeux financiers clairs) plutôt que d'essayer d'en créer de nouveaux ayant les mêmes caractéristiques via le génie génétique ;
- fournir des organes humains par le biais d'animaux transgéniques dans lesquels on a inséré un gène humain (xénogreffes). Mais acceptera-t-on de vivre avec un cœur, un foie, un rein, etc., de cochon ? Quelles implications psychologiques cela aura-t-il sur les humains ? ;
- la création d'animaux de laboratoire tous identiques qui pourraient servir de modèles pour étudier les maladies humaines ;
- avoir un modèle du mécanisme de dédifférenciation pour mieux comprendre le processus de cancérisation ;
- proposer des modèles explicatifs du vieillissement du matériel génétique ;
- affiner le modèle de la différenciation cellulaire, celui du développement de l'embryon et celui du rôle joué par le cytoplasme maternel dans ce développement.

PCR et empreinte génétique

Depuis quelques années, la police judiciaire recourt à des tests génétiques dans certaines affaires criminelles (par exemple, tous les hommes de moins de 35 ans d'un village français ont passé un test génétique pour tenter de retrouver le meurtrier d'une jeune anglaise en 1997). En 1997, en France, 2400 affaires impliquaient des analyses génétiques.

Qu'en est-il de la fiabilité des techniques utilisées ? Il s'agit principalement de la PCR, une technique qui permet d'amplifier des séquences d'ADN ou de la RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) où l'on analyse les fragments d'ADN (obtenus après coupure par des enzymes de restriction) avec des sondes qui reconnaissent des régions très polymorphes, c'est-à-dire des régions qui varient fortement d'un individu à l'autre.

Si la méthode permet d'innocenter à 100 % un individu, elle ne permet pas de le confondre aussi sûrement. Il s'agit d'abord d'être certain que l'ADN analysé est bien celui du criminel. Ensuite, il s'agit d'être très vigilant lors du prélèvement des échantillons car cette technique est si sensible que la moindre contamination par une molécule d'ADN intruse risque de fausser les résultats. De plus, il n'y a pas encore de protocole d'analyse standardisé alors qu'une homogénéisation des protocoles permettrait de comparer les résultats de différents laboratoires. Donc, si ce type d'empreinte génétique peut aider à résoudre des affaires criminelles, il s'agit aussi de rester prudent quant aux conclusions à tirer de ces empreintes génétiques. Ce n'est pas parce que l'on recourt à une méthode issue du monde scientifique que l'on a un résultat entièrement fiable (toute expérimentation est sujette à un certain pourcentage d'erreur). D'autant que les techniques ne sont pas toujours au point et comportent toujours un risque d'erreur.

Dans certains pays comme l'Angleterre, on a même créé des fichiers d'empreintes génétiques de tous les auteurs de crimes et de délits.

- Accepte-t-on que l'on puisse condamner un individu sur la seule base que son empreinte génétique est proche de celle obtenue avec un échantillon prélevé sur les lieux d'un crime ?

Puces à ADN

Il s'agit de supports (plastique, verre ou silice) de quelques cm² sur lesquels on peut fixer des centaines, voire des milliers de sondes ADN. Celles-ci pourraient, par exemple, être complémentaires de séquences de gènes «défectueux». On pourrait ainsi, par une sorte de «multitest» génétique, repérer en une seule analyse diverses anomalies génétiques dont nous sommes porteurs.

Cette technique est en plein développement à l'heure actuelle. Une fois mise au point et brevetée, elle devrait rapporter à ses propriétaires des sommes importantes. De plus, la facilité avec laquelle on pourra procéder à des tests génétiques donnera plus d'acuité à de nombreuses questions éthiques. Si un test génétique se fait facilement, qu'est-ce qui retiendra un employeur ou un assureur de l'exiger

Conclusions personnelles.

- Au fur et à mesure des lectures, j'ai l'impression de pouvoir discerner deux positions assez nettement tranchées parmi les scientifiques. D'une part, il y a ceux qui croient aux bénéfices des techniques génétiques quelles qu'elles soient et qui ne les remettent jamais en question. Ils semblent admettre une vision assez réductionniste qui est de croire que les gènes déterminent tout et que mieux connaître les gènes solutionnera bon nombre de problèmes — sinon tous. D'autre part, il y a des scientifiques (et d'autres) plus critiques qui voient les bienfaits qu'apportera une meilleure connaissance du génome, mais qui mettent aussi en garde contre ce que pourrait devenir une société uniquement centrée sur la génétique et qui abandonne toute autre forme de solution aux problèmes.

À côté de cela, il y a également les écologistes, souvent très radicaux dans leur point de vue, qui adoptent le plus souvent une interprétation négative du principe de précaution. Ils semblent souhaiter un arrêt pur et simple de la machine génétique pour tout ce qui concerne une modification de notre alimentation (enjeux de la santé et de l'environnement). Mais, quand il s'agit de résoudre des problèmes de santé, leur attitude est souvent plus nuancée ou ambiguë.

Entre ces trois points de vue, il s'agit de se forger une idée de ce qu'est la génétique moléculaire et de ses répercussions sur la vie de tous. Je me sens plus à l'aise dans l'attitude de ceux qui voient les promesses des biotechnologies mais mettent en garde contre des dérives qui existent déjà parfois.

- Pourquoi dit-on que les questions engendrées par les biotechnologies, et notamment par toutes les possibilités offertes par le génie génétique, sont de nature éthique ? Que veut signifier par là que l'on s'interroge sur ce que l'on estime souhaitable ou non et en vertu de quelles valeurs on décide de choisir telle option plutôt qu'une autre. Le débat éthique discute de la manière dont on veut vivre et tente de clarifier les valeurs en jeu. Il n'impose pas de normes à suivre mais cherche à clarifier la façon dont on répond aux questions « Que veut-on faire ? » et « Qu'est-on prêt à accepter ? ».

Les valeurs évoluent, les questions aussi. Et, dans le cas des biotechnologies, les bouleversements sont tels que l'on est amené à réviser notre conception de la vie, de

l'espèce, de l'organisme, etc. Nous serons amenés à reconstruire un consensus autour de ces questions.

Se poser ces questions est important pour le devenir de la société. Dans nos sociétés, l'estime que l'on porte aux scientifiques et aux experts en général nous fait parfois oublier qu'ils peuvent aussi commettre des erreurs et que leurs modèles ne sont ni absolus, ni définitifs. L'évolution de notre société dépend aussi des citoyens. Aucune voie n'est inévitable et pour s'imposer, une technologie a généralement besoin d'être acceptée par la société. Or, si les multinationales sont prêtes pour le siècle des biotechnologies, la population ne semble pas aussi unanime, mais elle n'est généralement pas aussi bien représentée que les mégafirmes.

- Enfin, le débat fait comprendre l'importance entre la recherche scientifique et la recherche éthique. La première essaie de mettre en évidence tout ce qui est possible aux humains. La seconde essaie de clarifier les valeurs impliquées lorsqu'on passe de «*ce qui est possible*» à «*on le fait*». Comme l'a bien signalé le physicien Oppenheimer (le «*père*» de la bombe H qui s'est par la suite posé bien des questions) il peut exister une sorte d'ivresse scientifique qui conduit bien des chercheurs à passer automatiquement de «*ce qui est possible*» à «*il faut le faire*». Cela a notamment conduit aux expérimentations sur les ~~prisonniers~~ des camps de concentration.
- Notre culture scientifique occidentale doit-elle à tout prix être imposée au détriment de toute autre forme de culture ? Comment, dans les questions éthiques qui se posent et se poseront à propos des biotechnologies arriverons-nous à intégrer les points de vues des cultures et/ou civilisations qui ne croient pas à la culture scientifique

ENCARTS POUR LE DOCUMENT

« GENETIQUE »

Encart 1

Que voulons-nous faire de ce cours ? En quoi peut-il intéresser l'élève et surtout lui servir ?

La génétique connaît actuellement un essor considérable. Il nous paraît intéressant qu'en tant que citoyen, chacun puisse comprendre les enjeux qui se jouent au niveau de cette discipline et de quoi il retourne quand on nous parle d'aliments transgéniques, de clonage humain, de thérapie génique, etc. Pour cela, il sera nécessaire d'entrer dans la génétique et son jargon, non dans le but de faire de l'élève un généticien mais, dans celui de l'aider à :

- ✓ mieux percevoir ce que les modèles scientifiques peuvent lui apporter, dans sa vie de tous les jours, pour comprendre des articles ou des émissions de vulgarisation scientifique qui concernent ces questions ;
- ✓ pouvoir décoder le mode de fonctionnement de la science : contexte, démarches, élaboration de modèles, etc., autrement dit, comprendre comment se construisent les savoirs et les disciplines scientifiques ;
- ✓ remarquer davantage l'importance qu'a acquis cette discipline dans nos cultures occidentales ;
- ✓ discerner ce que la génétique permet aujourd'hui d'un point de vue diagnostique (prévision des maladies), thérapeutique (guérir des maladies), agronomique (organismes génétiquement modifiés ou OGM) de ce que l'on espère (ou non) qu'elle permettra de réaliser (thérapie génique, clonage, etc.) ;
- ✓ utiliser des connaissances acquises en génétique pour mieux comprendre des questions qui se posent dans ces problématiques.

Encart 2

Hybrider*, c' est croiser (faire se reproduire) entre elles deux **rares*** (**variétés***) d' une même espèce végétale ou animale (par exemple deux races de blé ou de vache) en vue d' exalter un ou plusieurs traits économiquement intéressants (par exemple, la taille des épis, la quantité de lait produite, la quantité de viande, etc.). Un tel croisement est appelé une **hybridation*** et les individus qui en naissent sont appelés des **hybrides***.

Encart 3

Comment se décident les projets de recherche ? Les orientations des recherches scientifiques sont le plus souvent conditionnées par des intérêts économiques, mais parfois aussi par des intérêts politiques ou militaires, ou – plus rarement – culturels (c' est-à-dire pour le seul plaisir de comprendre). Pour résoudre le problème qui leur est soumis, les scientifiques cherchent une façon de se représenter les situations qui puisse permettre d' agir. Ici, on va essayer de trouver une représentation, un modèle du fonctionnement de la transmission des caractères pour améliorer les pratiques d' hybridation et donc les rendements.

Notons que ce que nous avons dit de l' influence des conditions économiques et sociales sur les projets de recherche, qui ont mené à la génétique, est **transférable à d' autres projets de recherches** tels les semi-conducteurs, la chimie industrielle, les colorants, la théorie cellulaire, etc., par exemple. ***Pour chaque développement scientifique, on peut se poser la question : « quels éléments ont fait que ces recherches ont été estimées intéressantes ? ».***

Encart 4

Mendel choisit dans les travaux déjà réalisés des éléments qui l'intéressent pour son projet comme : trouver un protocole d'expérience où le contrôle des variables est efficace, choisir le matériel d'expérimentation le plus adéquat, etc.

Encart 5

Comment observent les scientifiques ? Une observation, qu'elle soit scientifique ou autre, se fait toujours en fonction de critères (implicites ou explicites). Ainsi, un promeneur et un garde-forestier ne donneront pas le même récit de leur observation d'une forêt.

Généralement, on ne retiendra que les éléments significatifs en fonction des critères que l'on s'est donné, autrement dit, on sélectionne en fonction des critères. Ainsi, les hybrideurs qui croisent des pois verts avec des pois jaunes ne s'intéressent ni à la taille des plantes, ni à la forme de fleurs, ni à la couleur des feuilles, etc. Ils négligent tout ce qui ne concerne pas le critère qu'ils ont choisi : la couleur des pois.

Cette notion d'une observation qui sélectionne peut aussi être transférée à d'autres situations que celle des hybrideurs ou de Mendel. Par exemple, à l'observation d'un ressort, à celle d'un médecin face à son patient, ou encore à l'analyse des causes de la chute d'un gouvernement, etc. Tout comme Mendel se sert de son modèle théorique pour expérimenter, nous aussi mobilisons des modèles théoriques face à un problème. Ils nous servent à « tenter quelque chose ». Par exemple, lorsqu'un logiciel « se plante », à quel modèle théorique nous référons-nous pour tenter de remédier au problème ?

Encart 6

Que sait Mendel quand il entame sa recherche ? Quand Mendel débute son travail de recherche, il sait ce qu' il cherche et il connaît les résultats scientifiques de son époque.

Généralement, les scientifiques n' observent pas à l' aveuglette. Parfois leurs expériences sont des essais « pour voir » ! Mais d' autres fois, comme dans le cas de Mendel, les expériences entreprises ont pour objectif de tester un modèle théorique.

Encart 7

Pourquoi Mendel ne met-il qu' une seule lettre pour les pois verts ou jaunes et deux pour les hybrides ? Il raisonne en termes de caractères, de la façon suivante : une lignée qui ne donne que des pois verts est verte. Il n' y a pas de raison de doubler la lettre car, comme pour un mur peint en blanc, même si on met deux couches, le mur reste blanc ; personne ne dira qu' il est blanc-blanc. Par contre dans l' **hybride***, il écrit les deux lettres V et j parce que même si le pois est d' aspect vert, il garde en lui la « capacité » « jaune » puisqu' on peut retrouver des graines jaunes dans la génération suivante.

Encart 8

Tester un modèle. Son modèle fonctionnant bien, il le gardera tant qu' il n' en trouvera pas de « meilleur ». Et, s' il ne rencontre pas trop de problèmes avec ce modèle pour expliquer les résultats expérimentaux qu' il obtient, il n' en cherchera pas d' autre. Pourtant – et c' est là une caractéristique des traditions scientifiques – il va mettre son modèle encore plus à l' épreuve pour voir jusqu' où il peut tenir.

Exercice de transfert de cette méthode. Un cycliste peut ne pas éprouver trop de problèmes avec le modèle théorique selon lequel un pneu plat est synonyme de chambre à air percée... jusqu' au moment où il a un problème avec son modèle ... Pourquoi ?

Encart 9

La boîte noire. En science ou en technologie, on qualifie de boîte noire, des termes, des modèles, des concepts ou des appareils que l'on utilise sans nécessairement les comprendre dans le détail.

Remarquons que pour Mendel, le processus de la fécondation est « une boîte noire ». Il n'a aucune idée des mécanismes en jeu lors de la fécondation des petits pois qu'il étudie. En gros, on peut dire qu'il sait ce qu'il a « avant » et ce qu'il obtient « après ». Cela ne l'empêche pourtant pas de parler de l'hérédité et d'en comprendre beaucoup de choses.

Finalement, quand nous utilisons un ordinateur, nous sommes un peu dans la même situation, on l'utilise sans nécessairement comprendre ce qui se passe à l'intérieur (il est une boîte noire pour nous) et pourtant, on sait quand même l'utiliser. Contrairement à un mythe courant, il n'est pas toujours nécessaire de comprendre, dans le détail, les mécanismes d'un phénomène pour pouvoir en parler. Aujourd'hui, on dirait que Mendel a fait un « bon usage des boîtes noires », c'est-à-dire que ne pas comprendre la totalité du phénomène ne l'a pas empêché d'inventer un modèle théorique pertinent pour parler de l'hérédité des caractères.

Encart 10

À quoi peut servir le modèle de Mendel ? Pour avoir un modèle de la façon dont se transmettent quelques maladies héréditaires, aux conséquences parfois dramatiques pour une famille (par exemple, la chorée de Huntington), il nous faut donc d'abord avancer encore un peu dans l'histoire de la biologie et de la génétique. Nous demandons donc à l'élève encore un peu de patience pour comprendre l'utilité que peut avoir pour lui ce modèle de Mendel.

Jusqu'ici, il nous a surtout servi :

- ✓ à faire comprendre comment a débuté l'étude de l'hérédité ;
- ✓ à comprendre ce que signifie « tester un modèle » ;

- ✓ à montrer l' utilité d' un modèle pour simplifier la réalité : on ne raisonne que sur un seul caractère visible d' une plante, comme la forme de la graine par exemple, non sur la plante entière ;
- ✓ à transférer ces connaissances sur les démarches scientifiques à d' autres situations ;
- ✓ à voir qu' il y a un peu plus d' un siècle, on pouvait penser l' hérédité, sans rien savoir sur ce qui se passait au niveau cellulaire ou moléculaire. On raisonnait de façon macroscopique.

Encart 11

La théorie cellulaire. L' hérédité a, notamment, pour point de départ des questions pratiques (élevage, agriculture, etc.). L' étude de la cellule, elle, a pour point de départ un questionnement théorique : le vivant est-il lui aussi « réductible » à une unité élémentaire (telle la molécule dans le domaine minéral et qui deviendra l' atome avec l' évolution des connaissances en physique) ? De ce questionnement et d' observations diverses est né le modèle cellulaire, longuement contesté à ses débuts. Finalement, cette question théorique n' a de sens que dans une discipline, à savoir la biologie ; que l' on désignera parfois science « pure » pour montrer le caractère spécialisé de ces savoirs. Les questions que se posent les biologistes n' ont de sens que dans le cadre des savoirs spécialisés.

Encart 12

Qu' est-ce qu' une représentation ? Le schéma est une représentation simplifiée de la photo. De même, la photo est une représentation simplifiée de ce qu' est un chromosome. Dans les deux cas, la représentation remplace le plus complexe dans une discussion (comme une carte routière peut tenir la place du terrain). On notera l' avantage de ces simplifications (c' est plus « clair ») et leurs limites (on a perdu des éléments qui pourraient se révéler importants). Toute modélisation vise à remplacer le plus complexe par du plus simple et cette simplification peut être très éclairante et féconde ... ou conduire à des

déconvenues si on a éliminé ce qui avait peut-être beaucoup d'importance.

Encart 13

Valeur d' un modèle, d' une théorie scientifique un modèle ou une théorie est dit scientifique quand il est partagé par une communauté de scientifiques. Pour être accepté et standardisé (c' est-à-dire reconnu par la discipline), on le confronte à des tests expérimentaux (ou théoriques) et on voit s' il « résiste » à cette confrontation (c' est-à-dire s' il permet d' expliquer les résultats expérimentaux obtenus d' une manière jugée satisfaisante).

Enfinement, qu' est-ce qu' un modèle ? Un modèle, c' est quelque chose qui, comme une carte routière, peut tenir la place de la réalité lors d' une discussion. Quand le modèle ne résiste plus aux tests ou ne remplit plus la fonction qu' on attend de lui, on cherche à le remplacer par un autre, mieux adapté. Les modèles ou théories scientifiques sont donc construits (comme les cartes routières) pour pouvoir travailler sur quelque chose de plus simple (que la réalité). Ils ne sont pas donnés une fois pour toute, ils sont seulement adéquats jusqu' à un certain point (encore une fois, comme dans le cas de la carte). Les modèles apparaissent souvent comme des récits explicatifs dont la complexité varie en fonction du projet que l' on s' est donné.

De plus, il est intéressant de se rendre compte que une même situation peut être modélisée de différentes façons selon le point de vue adopté. Ainsi, le modèle pensé par Mendel diffère du modèle proposé par les chercheurs du début du siècle. Ne serait ce que parce qu' à l' époque de Mendel, la théorie cellulaire et un concept comme celui de chromosome n' existaient pas encore.

Encart 14

Le terme « institutionnalisation » signifie que la société et les communautés de scientifiques reconnaissent le travail de ceux qui tentent de modéliser le processus de l' hérédité et l' acceptent comme

une discipline scientifique particulière, issue de la biologie. Elle implique une standardisation de l'approche ainsi que de certains concepts qui deviendront fondamentaux.

Encart 15

Pourquoi trois appellations différentes ? L'appellation « génétique mendélienne » a été donnée pour rendre hommage à Mendel, celle de « génétique chromosomique » pour montrer l'importance du chromosome. L'appellation « génétique classique » a ensuite été donnée pour faire référence aux débuts de la discipline en opposition au courant actuel qu'est la « génétique moléculaire ».

Actuellement, ces trois appellations sont pratiquement considérées comme synonymes.

Encart 16

Pour lui, comme nous l'avons déjà signalé avant, ces éléments sont une boîte noire qu'il n'est pas en mesure d'ouvrir à ce moment. Cette non connaissance des éléments cellulaires responsables de la transmission des caractères héréditaires ne l'a pas empêché d'avancer. Par contre, s'il avait estimé que sans cette connaissance, il était impossible de comprendre le phénomène, il se serait sans doute arrêté là.

Encart 17

Le vocabulaire standardisé des scientifiques Quand un modèle est bien établi (institué) et que les scientifiques sont d'accord entre eux pour employer un modèle, certains termes utilisés se standardisent, c'est-à-dire qu'ils acquièrent une définition sur laquelle tout le monde s'accorde. Ainsi, deux biologistes qui parlent de chromosomes* n'ont pas besoin de s'expliquer de quoi il s'agit ; le mot qu'ils utilisent leur permet de se comprendre.

L' avantage du langage standardisé, c' est qu' il permet une économie de communication, tout le monde emploie un même terme dans un sens analogue. Ce qui représente un avantage parce qu' on ne doit pas se lancer dans des explications longues et parfois compliquées.

L' utilisation de langages standardisés est, en partie du moins, à la base du développement important des sciences comme des technologies. Même dans la vie courante, on voit l' importance de termes et de concepts standardisés. On peut le voir en pratiquant l' exercice de repérer cette standardisation dans une discussion à propos d' une recette de cuisine, d' un logiciel informatique, de l' utilisation d' un vidéo, etc.

Encart 18

Du macroscopique au microscopique. Il arrive souvent qu' en sciences, on parte d' un phénomène visible ou macroscopique (le phénotype, par exemple : la couleur ou la forme de la graine pour le pois) pour ensuite centrer son attention sur sa partie moins directement visible (comme le génotype) à mesure qu' évoluent le questionnement, les théories et les techniques.

Ainsi, les physiciens ont d' abord été intéressés par les phénomènes de courant électrique pour s' intéresser ensuite au mouvement des électrons. Ou, les médecins se sont d' abord intéressés au SIDA en tant que maladie avant de se centrer sur le virus VIH. Ou encore, les chimistes se sont d' abord intéressés aux réactions chimiques dans les organismes (la chimie organique) avant de redéfinir cette discipline comme étant la chimie du carbone.

Encart 19

Le phénomène de relecture. Après qu' ils aient construit un modèle, les scientifiques relisent souvent toute une série de phénomènes à la lumière du modèle (on pourrait dire « du scénario ») retenu. Cela ressemble un peu à ce qu' on voit faire par les détectives dans les romans ou les films policiers : ils relisent toute l' affaire à la lumière du

scénario qu' ils ont retenu. Ce processus met à l' épreuve le modèle (le scénario) choisi. On parle parfois d' une « preuve » même si les termes « test » ou « épreuve » seraient peut-être plus adéquat. On vérifie pour voir jusqu' à quel point le modèle retenu fonctionne adéquatement. Pourtant, il peut se faire que cette « relecture » escamote des éléments importants.

Encart 20

La vision standardisée, c' est le modèle que la communauté des scientifiques reconnaît et propose pour modéliser, expliquer un phénomène. Il existe généralement peu de situations qui « collent » exactement à la vision standardisée et pourtant, elle est très pratique. Par exemple, aucun diabétique n' a le diabète tel qu' il est décrit dans le modèle que l' on enseigne aux médecins et pourtant la connaissance de ce modèle leur permet de reconnaître chez les patients les signes de diabète.

Encart 21

Termes standardisés utiles: pour comprendre la suite de ce manuel, l' élève doit pouvoir manier les termes standards suivants : allèles, chromosomes, chromosomes homologues, gène, caractères, phénotype, génotype, homozygote, hétérozygote, dominant, récessif, gamète, mitose, méiose.

Il sera donc nécessaire qu' il mémorise la signification de ces termes techniques s' il ne veut pas se perdre.

Encart 22

Un modèle mathématique intéressant: deux **caractères*** sont étudiés et les gènes dont ils dépendent peuvent chacun se présenter sous deux formes alléliques. Autrement dit, puisque les allèles se répartissent au hasard dans les gamètes mâles et femelles, on obtient quatre combinaisons possibles (deux gènes ayant chacun deux allèles

possibles soit 2×2) pour les gamètes mâles et femelles. Chaque **gamète*** femelle possible (x_1, x_2, x_3 ou x_4) peut rencontrer n'importe lequel des quatre types de **gamètes*** mâles (y_1, y_2, y_3 et y_4). Autrement dit, il y a 2^4 , soit 16 combinaisons possibles.

Si on avait eu n possibilités de gamètes, on aurait pu schématiser par :

x_1 peut être fécondé par y_1 ou y_2 ou y_3 ou y_4 ou... ou y_n

x_2 peut être fécondé par y_1 ou y_2 ou y_3 ou y_4 ou... ou y_n

x_3 peut être fécondé par y_1 ou y_2 ou y_3 ou y_4 ou... ou y_n

x_4 peut être fécondé par y_1 ou y_2 ou y_3 ou y_4 ou... ou y_n

...

x_n peut être fécondé par y_1 ou y_2 ou y_3 ou y_4 ou... ou y_n

On aura donc 2^n combinaisons possibles.

Cette manière de voir les choses est analysée de manière plus détaillée en mathématiques, dans une branche intitulée « analyse combinatoire ».

Encart 23

Mendel a-t-il trafiqué ses résultats ? Quelques auteurs ont mis en doute les résultats obtenus par Mendel. Il leur paraît impossible d'obtenir des résultats expérimentaux aussi proches des valeurs théoriques.

Ce qui est probable, c'est que Mendel a travaillé comme les scientifiques d'aujourd'hui, ce qui signifie que la présentation de ses résultats n'est pas nécessairement le reflet exact de la procédure suivie. Ce qui est souvent le cas lorsqu'un scientifique écrit un rapport ou publie un article. Réaliser une publication, c'est mettre en forme une série de résultats pour obtenir un tout « bien ficelé » et compréhensible par le lecteur. Si dans ses expériences le scientifique obtient quelques résultats « qui ne collent pas », il arrive qu'il les passe sous silence dans sa publication, non pas pour les cacher mais parce qu'il estime que dans ces expériences là, il s'est probablement passé quelque chose d'inattendu ou qui est passé inaperçu et qui fausse les résultats, les rendant ininterprétables. Dans tout processus expérimental, on

rejette toujours des résultats qui semblent « aberrants ». Il y a toujours un risque dans ces rejets mais, si on ne le faisait pas, les choses deviendraient souvent si complexes qu' on n' avancerait pas. La simplification est souvent une bonne stratégie (bien que toujours risquée). Quitte à revenir sur la situation si ça ne marche pas.

Quelques exemples de simplifications (toujours risquées) :

- la façon dont un médecin fait un premier diagnostic ;
- la façon dont les physiciens avaient éliminé des expériences « étranges » sur les électrons « qui allaient dans le sens contraire à celui qu' il devaient ». Plus tard, on a interprété ces phénomènes comme des traces de « positrons » (d' autres éléments d' un atome) ;
- le physicien Millikan a rejeté toute une série d' expériences, sur lesquelles il s' est ensuite basé pour calculer la masse de l' électron.

Si, comme on le dit, Mendel a examiné des milliers de pois, il est aussi certain que sa manière de distinguer les pois n' est pas la même que celle d' une personne qui ne l' a jamais fait. Il devient un **observateur expérimenté** des pois et a acquis un savoir-faire. Celui-ci fait qu' il observera des choses qu' une personne non expérimentée ne verra pas. Ce qui l' a probablement amené à éliminer certains pois qui lui semblaient douteux pour une raison ou une autre.

Encart 24

La plupart des situations de la vie quotidienne ne peuvent se comprendre que si l' on considère plusieurs points de vues Ainsi, pour comprendre comment une maladie s' installe dans un organisme, on ne peut pas se contenter uniquement du point de vue du généticien, il faut aussi recourir à celui du biochimiste (spécialiste des réactions dans les cellules et des interactions entre les cellules), celui de l' immunologiste (spécialiste de toutes les questions qui concernent le système immunitaire, c' est-à-dire le système de défense du corps), celui du sociologue ou du psychologue (qui se prononcent sur les facteurs pathologiques de l' existence), etc.

On pourrait, par exemple, dans le cas de la mucoviscidose, comparer le gène identifié à la bougie d'un moteur. Pour que le moteur fonctionne, il faut que tous les éléments dont il est constitué fonctionnent correctement. Ainsi, si la bougie est grillée, il ne fonctionnera pas. Mais, si une bielle est coulée, il ne fonctionnera pas non plus. Donc la bougie (comme le gène) est intégrée dans un système complexe et on ne peut attribuer toute la responsabilité d'un dysfonctionnement à une seule pièce, c'est l'ensemble qu'il faut regarder.

Encart 25

Puisque les cas de monogénie explicables par le modèle de Mendel sont rares, ce modèle reste-t-il valable ? Bien sûr que oui. Si peu de caractères physiologiques normaux sont monogéniques, beaucoup de maladies le sont. Il s'agit d'un modèle simple qui se révèle souvent utile pour comprendre comment les **gènes*** se transmettent. Il permet d'expliquer les choses simplement, même si on sait que dans la réalité c'est la plupart du temps plus compliqué (c'est un peu comme le modèle de l'atome de Bohr en physique : c'est trop simplifié pour être utilisé dans la plupart des cas. Mais, le modèle simple est très pratique pour comprendre).

Ce qui fait la force d'un modèle simple, c'est qu'il permet de comprendre rapidement une situation en faisant fi de tout ce qui est trop compliqué. Ce qu'on appelle « loi scientifique » est souvent un tel modèle simple.

Encart 26

Pourquoi travailler sur des mouches ? L'expérimentation en génétique réclame un matériel assez particulier : il faut trouver des organismes qui ne demandent pas beaucoup de soins (réduction des coûts), qui se reproduisent rapidement et abondamment (nombre de générations et d'individus élevés) et qui ont des **caractères*** aisés à observer. Si, en plus, le nombre de chromosomes des cellules est réduit, cela facilite leur observation au microscope.

La mouche du vinaigre ou drosophile (en grec, qui aime la rosée) répond à ces critères de choix. De plus, on a remarqué, dans ses glandes salivaires, la présence de chromosomes « géants » (jusqu' à 150 fois plus grands), ce qui facilite encore davantage l' observation au microscope. La drosophile sera au centre des recherches génétiques pendant plus d' un demi siècle. Ce qui n' a pas empêché les recherches sur toute une série d' autres animaux comme la souris, la poule, le lapin, etc. ainsi que sur diverses espèces végétales dont le maïs.

Encart 27

La mutation : c' est une modification du matériel héréditaire (les **gènes*** qui est **aléatoire**, subite et sans intermédiaire. Elle se traduit par un changement au niveau d' un caractère visible et il n' y a pas de formes de transition entre le caractère « normal » et le caractère muté. La **mutation** est la façon dont se produisent des variétés et des espèces nouvelles (de Vries, 1902). Autrement dit, selon les mutationnistes, la mutation est à la base de l' évolution des espèces... La mutation est **rare** : au cours des générations successives, la grande majorité des individus n' est pas modifiée. La mutation peut être favorable, défavorable ou sans effet sur l' individu. Les « **mutants*** » sont donc les individus qui ont subi une mutation d' un gène, visible par la modification du caractère contrôlé par ce gène.

Encart 28

Le rôle des modèles. Les scientifiques proposent des modèles pour représenter, tenir la place de situations complexes et permettre d' en parler sans s' encombrer de détails non pertinents dans un contexte et en fonction d' un projet donné. Les modèles scientifiques ne sont pas donnés une fois pour toutes et quand ils ne parviennent plus à tenir la place de, à représenter efficacement une situation, soit on les abandonne pour en proposer de nouveaux qui sont plus pertinents, soit on tente de les aménager pour les rendre à nouveau efficaces. Grâce à la modélisation, les sciences inventent « du plus simple » pour tenir la place, dans nos communications, « du plus complexe ».

C' est ce qui apparaît, notamment avec l' école morganienne, les résultats qu' ils obtiennent lors des croisements ne peuvent pas être intégrés de manière satisfaisante dans le modèle de Mendel tel qu' il est à l' époque. Les scientifiques essaient alors de voir comment ils pourraient revoir ce modèle pour expliquer les situations qu' ils rencontrent. Dans ce cas-ci, ils proposent que les **caractères*** qu' ils étudient dépendent de **gènes*** qui se trouvent sur le même chromosome (on dit qu' ils sont liés) et ne sont donc pas transmis indépendamment, mais « en bloc » à la descendance. Ils testent ensuite ce nouveau modèle pour voir s' il permet d' expliquer les observations réalisées lors d' autres croisements. Et c' est le cas.

De façon semblable, les physiciens, partant du modèle de l' atome de Bohr ont adapté ce modèle lorsqu' il s' est trouvé inefficace pour expliquer ce que l' on observait. Le modèle mendélien n' est pas faux parce qu' un autre est plus approprié face à de nouveaux cas complexes. C' est comme les cartes géographiques : elles ne sont pas équivalentes et sont plus ou moins appropriées suivant les situations.

Encart 29

La démarche suivie. Dans les deux premiers chapitres, nous avons abordé la génétique par le biais historique. Nous allons maintenant changer notre façon de faire. Dans un premier temps, nous allons donner brièvement quelques éléments de ce qu' est devenue la génétique aujourd' hui et, dans un second temps, aborder différentes questions d' actualité. Nous donnons ainsi des outils pour y comprendre quelque chose, être capable de lire un article de vulgarisation sur le sujet, et ce de manière critique, c' est-à-dire en faisant la part des choses entre l' imaginaire et le vraisemblable, en tenant compte notamment de l' origine de la source.

Encart 30

De la difficulté d' accepter de ne pas ouvrir une boîte noire.

Il est souvent difficile d' accepter , quand on est spécialiste d' une discipline, de ne pas ouvrir la boîte noire des mécanismes que l' on maîtrise. Ainsi, quand un biologiste parle de synthèse des protéines, il a du mal à ne pas entrer dans les détails des processus impliqués. Or, pour comprendre ce qu' est la synthèse des protéines, approfondir les mécanismes au niveau moléculaire n' est pas toujours nécessaire pour l' élève. S' il se destine à la biologie, ce genre de mécanisme peut l' intéresser et il peut avoir envie d' en savoir plus, mais s' il veut devenir comptable ou informaticien ou fleuriste, etc. à quoi pourront lui servir de tels mécanismes, même si certains peuvent prendre plaisir à les apprendre ? Par contre, savoir que les gènes sont traduits en protéines pourra lui servir à comprendre, par exemple, qu' une mutation dans un gène peut entraîner la formation d' une protéine anormale qui provoque une maladie comme la mucoviscidose.

À force de « nager » dans une discipline, on en arrive souvent à oublier ou, en tout cas, à avoir du mal à s' imaginer que l' on puisse comprendre un phénomène sans en maîtriser forcément les mécanismes. Pourtant, c' est ainsi que nous fonctionnons dans la plupart des domaines que nous n' avons pas approfondi et c' est ce qui nous permet d' agir.

Encart 31

De la différence entre une approche éthique et un approche scientifique

Les sciences donnent-elles des réponses à des questions éthiques ?
Comment articuler le scientifique et l'éthique ?

À cette question, parfois controversée, la réponse la plus fréquemment avancée par les philosophes est que les sciences peuvent éclairer une question éthique, mais elles ne peuvent pas lui donner une réponse. Par exemple, à la question de savoir quel type de politique adopter face aux tests génétiques, l'approche scientifique tendra à montrer tout ce

qui est possible et à mettre en évidence les conséquences des divers choix possibles. Le débat éthique, lui, se centrera la question : « Tout bien considéré, que voulons-nous choisir, sachant que de notre choix dépendra ce qui adviendra ».

Les sciences essaient de fournir une représentation du monde et des conséquences éventuelles de nos choix ; le débat scientifique essaie d'établir si cette représentation est correcte et adéquate. Les sciences ne décident pas entre diverses valeurs. Le débat éthique, au contraire, examine les valeurs impliquées dans les scénarios possibles et essaie de les clarifier, de sorte qu'on puisse décider en connaissance de cause.

Les développements scientifiques et techniques peuvent renouveler des problématiques éthiques en ouvrant le champ de ce qui est possible ou en mettant en évidence des conséquences de nos actions, auparavant non vues. C'est ainsi que le génie génétique ou les tests génétiques bouleversent certaines approches éthiques.

Encart 32

Quelle différence entre « trouver » une catégorie et « distinguer » une catégorie ?

Ranger des objets en catégories peut se faire de nombreuses façons. Par exemple je peux classer les herbes en « bonnes » ou « mauvaises » ; les plastiques en « transparents » ou « colorés » ou en « recyclables » et « non-recyclables ». On ne « trouve » pas une catégorie mais on décide de classer en fonction d'objectifs : c'est ce qu'on appelle « distinguer » des catégories. La distinction des catégories exige une intervention de ceux qui distinguent et elle ne se fait donc pas arbitrairement. On décide d'une classe d'équivalence que l'on trouve « intéressante » pour le but que l'on poursuit.

Ainsi, les biologistes n'ont pas trouvé des gènes de structure et des gènes régulateurs mais ils ont décidé de distinguer parmi les gènes ceux auxquels on attribue une fonction de régulation et ceux auxquels on attribue une fonction dans le métabolisme de la cellule. Dans le

contexte des cartes militaires, on ne trouve pas de taillis ni de haute futaie mais on les distingue en fonction du critère « faire passer la cavalerie » : on appelle taillis les endroits où elle ne peut pas entrer et haute futaies ceux où elle peut passer. Etc.

Encart 33

L' expression du gène Cette formule est ambiguë parce qu' elle donne à penser que c' est le gène qui s' exprime, ce qui donne l' impression que l' ADN est une molécule dynamique, capable « d' agir » par elle-même. Pourtant, il n' y a rien de plus inerte qu' une molécule d' ADN. On pourrait en cela la comparer à un texte : un texte ne peut s' exprimer par lui-même, mais il peut être exprimé par un lecteur. De la même façon, l' ADN et plus précisément, la séquence de nucléotides qui forme un gène sera lue (exprimée) par des enzymes spécifiques.

Encart 34

À propos de la représentation de la synthèse protéique.

Les explications données (le modèle choisi) montrent comment se passe le processus de synthèse protéique pour une molécule en particulier. Dans la cellule, on ne sait pas exactement combien de fois est transcrit l' ADN, combien de fois est traduit un ARNm, ni combien de protéines sont synthétisées à chaque fois que la cellule met en œuvre le processus d' expression de gènes. Toutefois, comme nous l' avons déjà dit, l' intérêt d' une représentation simple c' est de pouvoir percevoir quels mécanismes sont en jeu et comment on explique leur déroulement. Chaque description d' étape oublie volontairement toute une série de choses pour se centrer sur ce qui nous intéresse. Ensuite, il s' agit de replacer cette représentation simple dans la complexité de ce qui se passe dans la cellule pour voir que ce modèle a des limites et ne permet ni de comprendre le système dans son ensemble, ni toutes les interactions qui ont lieu soit simultanément, soit à la suite les unes des autres.

Encart 35

À propos des modèles simples. Dans pratiquement toutes les disciplines scientifiques, on utilise différents types de modèles plus ou moins simplifiés. Ainsi, on peut parler de la respiration comme d'une ventilation qui « régénère » le sang. On peut ensuite noter qu'il s'agit d'un échange de gaz (oxygène/gaz carbonique) qui se produit au niveau des poumons. Puis, on peut expliciter les mécanismes biochimiques de cet échange entre le sang et l'air. De même, on peut avoir un modèle simple de la synthèse des protéines puis, aller plus loin dans l'explication des mécanismes.

Il est en tout cas important de voir que ces modèles peuvent être plus ou moins utiles à différentes catégories de personnes. Ainsi, pour le secouriste, l'important est de comprendre que l'oxygène est l'élément important pour la respiration (ce qui explique l'utilisation de bonbonnes d'oxygène). Pour lui (comme pour la plupart des élèves), les mécanismes biochimiques ont plus une valeur culturelle (savoir comment les biologistes utilisent la chimie pour comprendre l'oxygénation du sang) qu'un intérêt opérationnel. Il en est de même pour les mécanismes de la synthèse des protéines : pour les élèves, c'est d'un intérêt plus culturel qu'opérationnel alors que pour le biochimiste, c'est d'un intérêt opérationnel. Par exemple encore, la théorie du big bang est d'un intérêt culturel plus qu'opérationnel pour les élèves.

Il importe de faire comprendre aux élèves la différence entre les éléments scientifiques qu'ils peuvent utiliser dans leur monde (c'est-à-dire qu'ils peuvent opérationnaliser) et ceux d'un intérêt plus culturel.

Encart 36

À propos de code et de programme.

À quelques exceptions près, une séquence de nucléotides donnée signifie la même chose pour une bactérie, un cheval, un plant de maïs ou un homme, d'où l'idée d'un code génétique universel et d'un

programme génétique. L' utilisation de ces termes de « code » et de « programme » n' est pas due au hasard. À l' époque où ces développements de la biologie se font, l' informatique et les théories de l' information sont aussi en plein développement. Les biologistes en arrivent assez vite à comparer l' ADN au programme informatique. Cette image de programme a donc donné naissance à une modélisation de l' hérédité selon laquelle tout est déterminé par le programme génétique. C' est un modèle très puissant.

Pourtant certains biologistes se demandent si son efficacité même ne détourne pas la recherche d' autres composantes du phénomène complexe qu' est l' hérédité. Certains pensent en effet aujourd' hui qu' on ne peut plus limiter la notion de programme de développement au seul ADN. Le programme de réalisation et de fonctionnement du vivant est constitué par diverses interactions principalement entre le génome et des protéines régulatrices mais aussi avec le milieu. Ces interactions se modifient au cours du temps. On qualifie cette vision d' épigénétique (c' est-à-dire qu' elle prend en compte, pour le développement d' un individu, l' intégralité des facteurs biologiques ainsi que les interactions avec le milieu interne et externe à l' individu).

Encart 37

Types d' origine des maladies. On classe souvent les maladies selon leur diverses origines. La maladie génétique est un cas particulier parmi les maladies que l' on peut rencontrer. Certaines peuvent être d' origine bactérienne ou virale (on les appelle aussi parfois microbes). Il en est aussi qui sont causées par un agent chimique ou qui sont la conséquence d' un dérèglement métabolique, etc. Les frontières entre les causes sont parfois floues. Ainsi, un agent chimique peut causer un dérèglement métabolique, lui-même à l' origine d' un cancer. De plus, le développement de certaines maladies dépend de la conjonction de plusieurs causes, on les appelle les maladies plurifactorielles.

Encart 38

Des boîtes noires en cascades.

À propos de la question « qu' est-ce qu' un test génétique ? », on peut établir une série de boîtes noires possibles qui correspondent chacune à un type de modélisation particulière :

- a) générale : on cherche les anomalies du patrimoine génétique d' une personne ;
- b) plus particulière : « on extrait de l' ADN et on utilise des méthodes globalement fiables pour repérer des anomalies génétiques ;
- c) encore plus précise : on utilise telle méthode qui donne tel résultat.

Selon le niveau d' explication auquel on veut avoir accès, on ouvrira un type de boîte noire différent. Ainsi, la connaissance de la méthode et de ses particularités techniques permet au spécialiste de connaître ses limites et les cas où elle est appropriée. Mais, pour une personne non spécialisée, est-il nécessaire que sa connaissance de la boîte noire « test génétique » aille jusqu' à la méthode ? Nous pensons que non. Pour bien des personnes, la boîte noire générale suffit pour comprendre de quoi il s' agit.

À chaque boîte noire (modèle) correspond une manière de définir le test génétique (une définition est toujours le résumé d' un modèle ou d' une théorie).

Comme exercice, on peut se demander quels acteurs sociaux ont besoin d' aller à un niveau déterminé. Pensons, par exemple, à un couple, à un médecin généraliste ou à un médecin ou biologiste pratiquant le test.

Encart 39

Le débat autour des biotechnologies.

Pour la majeure partie de l'opinion publique, les biotechnologies ne sont pas un sujet familier. Souvent, quand les gens en entendent parler, c'est par les médias et ceux-ci ont souvent recouru à des titres accrocheurs qui suscitent à la fois crainte et fascination face aux nouveautés scientifiques (les scientifiques sont souvent comparés à des apprentis-sorciers).

La polémique sur les OGM nous semble être un bon angle d'attaque pour entreprendre une formation au traitement de l'information. Par exemple, on pourrait à leur propos comparer le point de vue des multinationales impliquées et le point de vue des détracteurs. De cette comparaison, on pourra se faire une idée de ce qu'est la biotechnologie des OGM et décider, avec plus de recul, du parti que l'on prend, de sa propre opinion.

Encart 40

Les OGM, un exemple type d'une technologie dans la société.

Les OGM représentent un sujet d'étude particulièrement bien adapté pour voir comment fonctionne une technologie d'un point de vue social et culturel. Une technologie ne s'impose pas parce qu'elle existe : quel que soit la prouesse technique en jeu, si elle n'est pas acceptée par la société (les groupes dominants surtout et/ou les citoyens), il est probable qu'elle ne survivra pas. On essaie actuellement d'imposer la nouvelle (bio)technologie que constituent les OGM. Elle font l'objet de débats passionnels et passionnés entre adhérents et opposants. Des réglementations sont imposées. Il est encore trop tôt pour prévoir ce que sera, finalement, le visage (c'est-à-dire la structure technico-sociale) de la technologie des OGM.

Encart 41

Négocier avec une technologie.

Ce n'est pas parce qu'il semble inéluctable qu'une technologie s'impose que l'on ne peut rien faire. On peut toujours négocier la

manière dont elle se mettra en place et comment on souhaite qu' elle fonctionne. Par exemple, on peut dire « qu' il « faut » informatiser un hôpital ». Personne aujourd' hui ne contestera ce genre d' idée, mais, telle qu' énoncée, cette phrase ne dit rien de la manière de la faire. C' est là qu' apparaît une négociation possible. Et c' est le résultat de cette négociation qui donnera à la technologie sa forme concrète.

De même, les multinationales ont beau prétendre qu' il faut recourir aux biotechnologies, cela n' empêche pas des groupes constitués qui ont un certains poids (ONG, Greenpeace, etc.) de vouloir négocier la manière dont les biotechnologies vont intervenir dans notre vie et de gérer celles-ci.

Encart 42

Le principe de précaution

Le principe de précaution est un principe éthique. Il pose comme règle que, en cas de doutes sur les effets d' une action, il importe de choisir une manière d' agir telle qu' on puisse en assumer les conséquences dans le pire des cas possibles. Son interprétation négative dit qu' on ne peut agir dans un sens déterminé que si on est sûr que cela ne provoquera aucune catastrophe.

Ce principe rejoint d' ailleurs un vieux principe de la médecine « primum ne nocere », ce qui signifie : pas d' action si on n' est pas sûr qu' elle ne fera pas de tort.

Les critiques du principe de précaution signalent que si, abstraitement parlant, il a du sens, pratiquement parlant, il n' est guère opérationnel parce qu' il n' existe pas de « risque zéro ». On ne peut jamais non plus avoir une certitude absolue sur les conséquences d' une action.

Encart 43

De quand date l' idée de « clonage » ?

L' idée de cloner un individu à partir de n' importe laquelle de ces cellules n' est pas neuve. Elle daterait de 1938 et des expériences dans ce sens ont déjà eu lieu sur les batraciens dans les années 50. En 1980, deux chercheurs prétendaient avoir réussi à « cloner » des embryons de souris à partir de cellules déjà différenciées mais, n' ayant pu répéter leur expérience, la communauté scientifique les a accusé d' avoir fraudé. On pensait ce genre de « clonage » irréalisable.

Ce type de recherches a été repris assez discrètement par des biologistes travaillant pour l' industrie de l' élevage et des biotechnologies, financées par des entreprises privées intéressées aux enjeux économiques liés à la brevetabilité de cette réalisation. D' ailleurs, l' annonce de la naissance de Dolly n' a eu lieu qu' au terme de la procédure de dépôt de brevet ... et pas uniquement parce que les chercheurs craignaient pour sa survie !

L' investisseur qui a financé le projet Dolly est une entreprise pharmaceutique qui est impliquée dans la production de protéines d' intérêt médical dans le lait d' animaux transgéniques. De cette manière, ils ont produit une protéine candidate pour le traitement de la mucoviscidose. Celle-ci pourrait d' ailleurs bientôt être (ou est déjà) soumise à des essais cliniques. On comprend dès lors l' intérêt pour ce type d' entreprise de pouvoir produire plusieurs exemplaires d' animaux transgéniques d' intérêt.