

Laurence PERBAL

L'humain, cet être interactivement prédisposé ? Une histoire du déterminisme de l'inné en génétique humaine

Notice biographique

Après des licences en philosophie (2003) et en biologie (2005), Laurence Perbal a soutenu en mars 2009 et en tant qu'aspirant du FRS-FNRS une thèse de doctorat en philosophie des sciences à l'Université Libre de Bruxelles intitulée « Gènes et comportements : au-delà de l'inné et de l'acquis ». Il s'agit d'une analyse historique critique de l'épistémologie de la Génétique des Comportements au XX^e siècle. Chargée de Recherches du FRS-FNRS et boursière de la BAEF depuis octobre 2009, elle poursuit actuellement ses recherches postdoctorales en tant que chercheuse invitée à l'Université de Columbia à New York, USA. Après les aspects historiques et épistémologiques, elle étudie à présent les questions idéologiques et éthiques suscitées par la génétique humaine.

Résumés

Cet article propose de retracer l'histoire du couple dichotomique de l'inné et de l'acquis, au XX^e siècle et en génétique humaine, grâce aux concepts de *déterminisme* et de *prédisposition*. Plus spécifiquement, la génétique humaine a évolué d'un déterminisme essentialiste, faisant des facteurs innés les causes ultimes de la nature humaine, vers un déterminisme probabiliste, reconnaissant l'importance des facteurs environnementaux et l'exprimant en termes de prédisposition génétique. Cette évolution épistémologique se comprend grâce à l'histoire des liens entre génétique et eugénisme aux USA au début du XX^e siècle, de la génétique médicale en Angleterre dès 1920 et du développement de la biologie moléculaire à partir des années 1950. Ils expliquent la popularité du déterminisme de l'inné. Mais le XXI^e siècle voit se développer une nouvelle ère épistémologique, l'ère post-génomique, qui tend à dépasser théoriquement et concrètement l'opposition entre inné et acquis. La génétique humaine ne se veut plus principalement innée-centrée, et nous verrons qu'il est désormais question de *prédisposition interactive*.

This paper proposes a history of nature and nurture dichotomy, in the 20th century and in human genetics, based on the concepts of determinism and predisposition. More specifically, the field of human genetics has evolved from an essentialist determinism, wherein innate traits are the ultimate causes of human nature, to a probabilistic determinism, recognizing the importance of environmental factors and expressing it in terms of genetic predisposition. This epistemological evolution is accounted for by the links between genetics and eugenics in the U.S.A. in the early 20th century, the history of medical genetics in 1920's England and of molecular biology in the 1950's. These relations explain the popularity of innate determinism. But a new epistemological era has been developing in the 21st century, the postgenomic era, which tends to overcome theoretically and practically the opposition between nature and nurture. Human genetics is no longer innate-centered, which gave birth to a new concept: interactive predisposition.

Mots-clés : génétique humaine, déterminisme, probabilisme, essentialisme, eugénisme, inné, acquis, prédisposition interactive.

Keywords: human genetics, determinism, probabilism, essentialism, eugenics, nature, nurture, interactive predisposition.

Sommaire

Introduction.....	113
1. Le déterminisme essentialiste et l'eugénisme	115
2. L'ère génomique et la prédisposition génétique	118
3. L'ère post-génomique et la prédisposition interactive	123
Conclusion	126
Bibliographie	127

Introduction

La question de l'inné et de l'acquis est une question phare en sciences de l'humain. En particulier, la génétique humaine est un modèle d'étude très éclairant car elle est marquée par la tension entre inné et acquis, c'est-à-dire principalement entre gène et environnement. Par définition, la génétique humaine est une branche de la biologie qui étudie l'hérédité en observant les caractères héréditaires et les variations accidentelles chez l'espèce humaine. En d'autres termes, elle s'intéresse aux facteurs déterminants innés des traits humains.

Dans cet article, nous proposons une histoire de la génétique humaine, et de son traitement de la dichotomie de l'inné et de l'acquis au XX^e siècle. Cette histoire mobilise le concept de *déterminisme* car, nous allons le voir, elle est traversée par deux ontologies déterministes différentes : le déterminisme essentialiste et le déterminisme probabiliste.

Dans un univers déterministe essentialiste, l'humain est déterminé par une nature fixe, bien définie, inaliénable et atemporelle. En génétique, cela se traduit par la croyance que cette nature est génétique et, dès lors, que le gène est la cause ultime des phénomènes étudiés. Certes l'esprit humain n'est pas capable de saisir l'ensemble des causalités qui expliquent cette nature et il est donc limité dans son pouvoir de prédiction – par exemple, sur le développement des traits humains –, mais pour reprendre les mots du mathématicien et astronome français Pierre-Simon Laplace (1749-1825) :

« Une intelligence qui, pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée, et la situation respective des êtres qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grand corps de l'univers et ceux du plus léger atome: rien ne serait incertain pour elle, l'avenir comme le passé seraient présents à ses yeux¹.»

Cet argument suggère que notre incapacité à prévoir certains phénomènes n'implique pas qu'ils ne puissent l'être de façon absolue et objective. Dans la génétique de la première moitié du XX^e siècle, le déterminisme essentialiste de l'inné est l'option philosophique courante. Nous verrons que les liens étroits entre génétique et eugénisme n'y sont pas étrangers. Les spéculations

¹ LAPLACE 1814.

eugéniques doivent être soutenues scientifiquement par les théories génétiques qui font la part belle à l'hérédité essentialiste de l'inné. La génétique mendélienne très populaire à l'époque s'accorde particulièrement bien à cette ontologie essentialiste.

L'idéologie eugénique est critiquée dès les années 1920, mais c'est véritablement dans les années 1940 – c'est-à-dire après les lois de stérilisation forcée, les décrets anti-immigration aux États-Unis et surtout la politique d'hygiène raciale nazie – que l'eugénisme devient impopulaire. Il suscite la méfiance et la peur et il évoque coercition et discrimination. Par voie de conséquence, la génétique humaine est également mise à l'écart des disciplines respectables et elle subira une période de latence jusqu'à la fin des années 1950.

En effet, les années 1950 voient le début du développement extraordinaire de la biologie moléculaire. Elles marquent le retour en force du déterminisme génétique. Mais il ne s'agit plus d'un essentialisme génétique comme au début du siècle. Les généticiens anglais – Penrose, Hogben, Haldane – ont développé les méthodologies statistiques de la génétique. Elles sont plus complexes et plus rigoureuses² et elles implantent véritablement le concept de *prédisposition génétique*. Ce concept traduit une évolution de la pensée déterministe : le déterminisme n'est plus essentialiste mais probabiliste.

Dans un univers déterministe probabiliste, il n'y a pas de nature humaine fixe, bien définie, inaliénable et atemporelle. Elle est dynamique et fait appel à de multiples déterminants. Il y a donc des causes qui peuvent être connues et étudiées – facteurs acquis et innés – mais la pluralité causale diminue le pouvoir de prédiction. Un individu n'est pas entièrement déterminé par ses gènes, il est *prédisposé* et cela s'exprime en termes de probabilité. Dans ce contexte, l'aspect probabiliste du pouvoir de prédiction n'est pas le résultat des limites cognitives de l'esprit humain, il traduit plutôt les propriétés réelles et objectives de la nature. Il s'agit d'une interprétation objectiviste du concept de probabilité. Elle s'oppose à l'interprétation subjectiviste qui prétend que les probabilités ne correspondent pas à une réalité objective dans la nature mais qu'elles sont le fruit de l'ignorance des sujets humains comme dans le cadre du déterminisme essentialiste.

² Elles ne sont plus seulement composées de coefficients de corrélation, qui déterminent une relation statistique linéaire entre deux variables, mais également d'analyses de variance qui permettent d'étudier notamment la dépendance statistique entre plus de deux variables.

Ainsi, certaines caractéristiques génétiques innées prédisposent – c'est-à-dire déterminent de façon probabiliste – certains individus à certains comportements ou à certaines maladies.

L'utilisation massive du concept de prédisposition génétique est intéressante à plus d'un titre. D'une part, elle souligne la fin du déterminisme essentialiste, du modèle « gène de » de la génétique quantitative mendélienne du début du siècle, mais, d'autre part, elle montre l'importance particulière encore accordée aux facteurs innés par rapport aux facteurs acquis. Ce sont bien les gènes qui déterminent les différences observées entre les individus exposés aux mêmes conditions environnementales. Certes, les facteurs environnementaux sont pris en compte mais l'environnement semble principalement être là pour révéler le déterminisme des gènes tout en expliquant en grande partie lui-même l'aspect probabiliste du déterminisme.

Ainsi, le concept de prédisposition génétique n'est pas toujours satisfaisant car il ne rend pas compte de l'importance des interactions entre les gènes et l'environnement. Il ne suffit pas de reconnaître la pluralité des causes et l'importance des facteurs à la fois innés et acquis. Il faut reconnaître le caractère dynamique et interactif de la relation entre ces deux facteurs. Une étude publiée en 2002 par Avshalom Caspi et Terri Moffitt montre que l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux précis augmente la probabilité de développer des comportements antisociaux. Cette recherche est considérée comme représentative d'une nouvelle ère pour la génétique des comportements. En effet, l'ère moléculaire évolue et l'ère génomique fait place à une ère post-génomique dans laquelle le déterminisme probabiliste fait appel aussi bien aux facteurs génétiques qu'aux facteurs environnementaux. Ce sont les deux types de facteurs en interactions qui prédisposent les individus à tel comportement ou à telle maladie. C'est dans cet esprit que le philosophe James Tabery introduit le concept de *prédisposition interactive*.

1. Le déterminisme essentialiste et l'eugénisme

L'histoire de la génétique humaine est étroitement liée à celle de l'eugénisme. L'eugénisme est une idéologie qui fût très populaire au début du XX^e siècle, en particulier aux États-Unis. Elle prône la nécessité de préserver l'espèce humaine de la dégénérescence en procédant à une sélection orientée, négativement ou positivement, des traits humains. La génétique doit donc favoriser la mise en œuvre concrète de cette volonté sélectionniste. Ainsi, à la fin du XIX^e siècle, la génétique

humaine n'est pas perçue comme une discipline indépendante de l'eugénisme, elle est étroitement liée à la sociologie et elle doit aider à la gestion de la société humaine³. Ce statut d'interdépendance est dû au contexte philosophique et culturel particulier de cette époque. C'est une période utopique, avant la Grande Dépression de 1929 et les deux guerres mondiales. Et c'est une utopie naturaliste qui domine. La révolution industrielle a nourri cette idée que la société humaine se trouve dans un « âge d'or » grâce à la science et à la technologie. La philosophie naturaliste qui veut que les progrès scientifiques et technologiques soient des références absolues pour comprendre les êtres humains et la société humaine est l'option philosophique dominante. Ainsi, d'une part elle implique que la biologie doit fournir les modèles explicatifs de la société humaine, qui est assimilée à un organisme biologique. Et d'autre part, la prédominance du naturalisme explique l'omniprésence des interprétations déterministes de la nature humaine.

La redécouverte des lois génétiques de Mendel, au tout début du XX^e siècle, a participé à la propagation de ce *déterminisme essentialiste*. La génétique mendélienne s'intéresse à des traits qualitatifs – couleur ou forme – et à la façon dont ils sont transmis d'une génération à l'autre. Elle présuppose l'existence de liens déterministes relativement linéaires entre des facteurs innés et les traits qualitatifs en question. La *nature de l'humain* est à trouver dans ses caractéristiques génétiques innées. Ainsi, aux États-Unis, au début de XX^e siècle, la plupart des traits humains sont donc censés être déterminés par les gènes et leur propagation obéit aux lois mendéliennes : la musicalité, l'inventivité, l'alcoolisme, la paresse, l'absentéisme ou encore la jalousie. C'est l'origine du modèle déterministe essentialiste « *gène de* », fruit du contexte naturaliste et mendélien de l'époque⁴.

En raison de cet ancrage du naturalisme philosophique et du déterminisme génétique dans la conscience collective, cette période est également marquée par la popularité du Darwinisme Social de Spencer. Ainsi, la société humaine est accusée d'empêcher le bon fonctionnement du processus darwinien de sélection naturelle. La nature ne peut plus faire son travail qui est de sélectionner les plus aptes et, par conséquent, les êtres humains sont en dégénérescence.

³ LUDMERE 1972, p. 11.

⁴ Il est intéressant de noter que cette option ontologique est particulièrement présente aux États-Unis et peu en France. La France est encore marquée, à l'époque, par le néo-Lamarckisme, qui met l'accent sur l'hérédité des caractères acquis. Le pendant « acquis » y est donc très important et a empêché, en grande partie, le développement de l'eugénisme, qui est une idéologie principalement basée sur le caractère inné des traits humains. Cette importance du néo-Lamarckisme influencera l'histoire de la génétique en France en en limitant fortement le développement.

L'hypothèse de la dégénérescence de l'homme est le fondement de l'idéologie eugénique. Pour préserver de la dégénérescence, elle préconise la nécessité d'une sélection à la fois positive et négative des traits humains. L'imbécilité (« feeble-mindedness ») est l'un des traits négatifs majeurs ciblés par la volonté sélectionniste eugénique car elle est supposée être la cause de la criminalité, de la prostitution ou de l'immoralité. Les eugénistes s'intéressent donc principalement à ces traits comportementaux complexes puisqu'il s'agit de préserver la société humaine en empêchant ces « mauvais » gènes de se répandre.

Pour prouver la justesse de leurs spéculations sur la possibilité d'améliorer l'espèce humaine grâce à une reproduction contrôlée, les eugénistes doivent poursuivre les recherches sur l'hérédité et comprendre comment les traits humains sont déterminés par les gènes. La perspective essentialiste doit être démontrée pour tous les caractères d'intérêt. À cette époque, le développement de la génétique humaine dépend donc du soutien financier du mouvement eugénique. Les généticiens ont joué un rôle important dans la popularisation de l'idéologie eugénique car ils ajoutaient le pouvoir de conviction de la science à l'argumentation idéologique. Charles Davenport (1866-1944), Harry H. Laughlin (1880-1943) ou Paul Popenoe (1888-1979) sont des eugénistes particulièrement reconnus et enthousiastes, mais ils ne sont pas les seuls, et nombreux sont ceux qui ont donné leur appui au mouvement à un moment ou à un autre (T.H. Morgan, W.E. Castle, H.J. Jennings, etc.). Les deux plus importantes institutions dans le domaine sont les Comités pour l'Eugénisme de l'American Breeders' Association et l'Eugenics Record Office à Cold Spring Harbor, toutes deux dirigées notamment par Charles Davenport.

Ces institutions cherchent à montrer que les comportements « négatifs » et donc les « mauvais » gènes sont majoritairement présents dans les classes sociales et les races « inférieures ». Il s'agit d'une époque où l'immigration aux États-Unis est importante et où la côte Est accueille chaque jour des bateaux remplis d'immigrants européens, ces derniers deviennent rapidement la cause de tous les problèmes de la société⁵. Dans cette période de peur et de scientisme, les arguments génétiques qui montrent l'infériorité des races étrangères et des sous-classes sont acceptés sans critique. Ils aideront à convaincre le Congrès américain d'établir l'Immigration Act en 1924, qui contrôle le flux d'immigrants selon leur origine, réduisant considérablement l'immigration en provenance du Sud et de l'Est de l'Europe. Ces arguments conduiront également à l'édiction des

⁵ KEVLES 1985.

lois sur la stérilisation des « moins aptes », des « imbéciles », ou à l'interdiction des mariages entre Noirs et Blancs⁶. Ces lois datent pour la plupart des années 1920 et 1930 et elles sont le résultat d'une propagande omniprésente des eugénistes. De 1907 à 1940, 35 États des États-Unis, deux provinces canadiennes, l'Allemagne, l'Estonie, le Danemark, la Finlande, la Norvège, la Suède et la Suisse promulguent des lois de stérilisation, volontaire ou forcée, visant l'élimination de traits considérés comme des maladies héréditaires (déficience mentale, déviance sexuelle, etc.). Les estimations indiquent le nombre de 30 000 personnes stérilisées aux États-Unis, et ce chiffre monte à près de 400 000 en Allemagne.

L'application massive des stérilisations forcées en particulier par les Nazis dès 1933 a sensiblement terni l'image de l'eugénisme et a conduit à un mouvement de rejet populaire assez généralisé. En raison de ses liens étroits avec lui, la génétique humaine connaît également une période d'impopularité. La recherche en génétique humaine ne soulève plus l'espoir mais la méfiance. La Minnesota Eugenics Society fondée en 1922 est dissoute en 1930 et rétablie en 1945 sous un autre nom, la Minnesota Human Genetics League. Le *Journal of Heredity* demeure mais rompt ses liens avec l'eugénisme. The *Annals of Eugenics* change également de nom en 1954 et devient les *Annals of Human Genetics*. Les jeunes généticiens ne sont pas encouragés à poursuivre des recherches en génétique humaine. Enfin, comme un symbole, l'Eugenics Record Office ferme ses portes en 1940 et de nouveaux centres sont ouverts plus tard, notamment l'American Society of Human Genetics en 1948 et son journal, *The American Journal of Human Genetics* en 1949.

2. L'ère génomique et la prédisposition génétique

À partir des années 1930, la génétique humaine se développe donc lentement. Mais il s'agit néanmoins d'une période importante car elle est aussi celle de la reconstruction. Il faut rétablir la respectabilité de la génétique humaine et cette reconstruction va impliquer la mise à distance de l'idéologie eugénique, l'utilisation d'outils statistiques plus rigoureux et la production d'études davantage concernées par les maladies plutôt que par les comportements sujets à polémique

⁶ Parmi l'ensemble des lois de ségrégation raciale en place à l'époque, il s'agit d'une loi proprement eugénique de préservation biologique de la pureté de la race blanche.

(intelligence, sexualité, violence). L'étude des maladies prend le pas sur l'étude des comportements afin de redonner une respectabilité générale à la génétique humaine.

Dès les années 1920, des généticiens critiques vis-à-vis de l'eugénisme commencent à se faire entendre. Ils sont pour la plupart anglais. Citons notamment Lionel Penrose (1898-1972), Lancelot Hogben (1895-1975) ou John B.S. Haldane (1892-1964), qui tous dénoncent les études d'Harry Laughlin qui affirment l'infériorité des Européens et l'universalité du mendélisme. Ils développent des recherches qui par leurs présupposés, leurs méthodologies et leurs résultats, sont des critiques de la génétique telle qu'elle est pratiquée aux États-Unis. Citons par exemple Lionel Penrose qui souligne dans les années 1930 que l'imbécillité n'est pas un trait déterminé par un simple gène récessif mais qu'elle a une étiologie multiple⁷. L'étude des groupes sanguins devient également un domaine de recherches important en génétique humaine dans les années 1920, notamment grâce à Karl Landsteiner (1868-1943), Alexander S. Wiener (1907-1976) et Philip Levine (1900-1987). Ces recherches ont permis de commencer la cartographie des chromosomes de l'humain dans les années 1930 et en 1937, Haldane découvre le premier cas de liaison génétique chez l'humain, entre l'hémophilie et le daltonisme sur le chromosome X. Ces études marquent une nouvelle façon de pratiquer la génétique des traits complexes. Elles se veulent nettoyées des préjugés et plus rigoureuses scientifiquement.

Les généticiens anglais ont ainsi permis le retour de la génétique humaine notamment grâce au développement d'une méthodologie statistique plus rigoureuse et complexe⁸. Charles Davenport utilisait des statistiques basiques, comme les études de corrélations de Karl Pearson, mais Ronald Fisher (1890-1962) met au point l'analyse de la variance, expliquée en 1918 dans son article « The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance ». Il s'agit d'une méthode statistique permettant d'étudier l'influence respective des facteurs génétiques et environnementaux sur la variation d'un trait dans une population.

Cette prise en compte théorique et pratique des facteurs environnementaux conduit à une évolution de la pensée déterministe en génétique. Le déterminisme essentialiste fait place à un déterminisme probabiliste et le concept de *prédisposition génétique* devient central. En effet, à part

⁷ PENROSE 1938.

⁸ Le seul Américain à la hauteur des Anglais dans le domaine statistique est Sewall WRIGHT, mais il s'intéresse aux cochons d'Inde et non à l'humain.

quelques maladies rares au déterminisme strict et impliquant un seul gène – comme la maladie d'Huntington⁹ – la plupart des traits sont déterminés par un nombre indéfini de gènes. L'expression de ces gènes est influencée par les effets d'interactions entre gènes – effets additifs, de dominance ou épistatiques – et de plus, l'influence de l'environnement doit être prise en compte. Ainsi, il est question d'une prédisposition génétique lorsque la présence d'une différence génétique entre différents groupes augmente de façon significative la probabilité des individus d'un groupe, en comparaison avec les individus d'autre(s) groupe(s), de développer un phénotype particulier quelles que soient les conditions environnementales testées¹⁰. Par exemple, la présence des allèles BRCA1 et BRCA2 augmente de façon significative la probabilité de développer un cancer du sein ou un cancer des ovaires¹¹.

Le déterminisme de l'inné se voit également renforcé par les premières découvertes en biologie moléculaire dans les années 1940. En 1944, Oswald Avery (1877-1955), Colin MacLeod (1909-1972) et Maclyn McCarty (1911-2005) découvrent la structure moléculaire du support de l'hérédité innée : l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cet événement marque véritablement le retour du déterminisme de l'inné car la nature et le mode de fonctionnement du gène ne sont plus mis à l'écart. Il faut néanmoins attendre 1953 pour que la molécule d'ADN développe tout son potentiel explicatif. En effet, James D. Watson (1928-) et Francis Crick (1916-2004) proposent un modèle en double hélice pour expliquer la structure de l'ADN et cette proposition leur vaudra d'obtenir le prix Nobel de médecine en 1962¹². Ce modèle déclenche une série d'autres découvertes fondamentales sur la nature moléculaire de l'ADN et son mode de fonctionnement. Citons notamment, Jacques Monod (1910-1976) et François Jacob (1920-) qui, vers 1960, fournissent un

⁹ Il s'agit d'une maladie neurologique, à évolution progressive, liée à la détérioration de certaines cellules du cerveau. Cette destruction entraîne une perte de coordination des mouvements, une instabilité émotionnelle et des états psychotiques. La maladie se transmet selon un mode dominant impliquant que chaque enfant d'un parent atteint de la maladie d'Huntington a 50% de risques d'avoir hérité du gène et donc de tomber malade un jour. Différents allèles d'un même locus du chromosome 4, découvert en 1993, sont à l'origine du développement de cette maladie. Andrew et al. 1993.

¹⁰ TABERY 2009.

¹¹ Les femmes porteuses d'une anomalie génétique sur BRCA1 ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas, et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas. Le risque de cancer du sein durant la vie chez les femmes porteuses d'une anomalie de BRCA2 est d'environ 55 à 85% et de cancer ovarien de 10 à 20%.

¹² WATSON, CRICK 1953a ; WATSON, CRICK 1953b.

modèle explicatif, le *modèle de l'opéron*, pour la régulation de l'expression des gènes via des protéines dites régulatrices. Ce modèle permet de comprendre de quelle façon chaque cellule du corps d'un même individu est composée du même ADN sans pour autant développer les mêmes fonctions : les gènes sont les mêmes, mais ils ne sont pas tous exprimés au même moment. Ils obtiendront le prix Nobel de médecine en 1965.

Ainsi, entre 1948 et 1970, les membres de l'American Society of Human Genetics deviennent quatre fois plus nombreux¹³. Dans un éditorial de l'*American Journal of Human Genetics* au début des années 1970 l'on peut lire notamment :

« Human genetics has grown considerably since the first Journal appeared in 1949. Few areas of human biology have remained untouched by this evolving field ; its implications for medicine have become particularly apparent, and genetic research related to man is now vigorously pursued in many medical schools¹⁴. »

La biologie moléculaire a renforcé la pertinence théorique du déterminisme de l'inné et, parallèlement, la génétique médicale en Angleterre – Penrose, Hogben, Haldane – a démontré son potentiel expérimental et son utilité. Enfin, dans les années 1960, les premières études d'adoption sur la schizophrénie, menées par le généticien américain Léonard Heston, achèvent de redonner un certain intérêt à l'étude des traits complexes¹⁵. Léonard Heston a comparé des enfants adoptés nés de mères schizophrènes et non schizophrènes. Il observe que 3 enfants sur 47 adoptés nés de mère schizophrène développent également une schizophrénie, alors que 0 enfant sur 45 nés de mère non schizophrène ont été diagnostiqués schizophrènes. La proportion 3/47, pourcentage proche des 10%, est similaire à celle évaluée chez des enfants biologiquement apparentés et élevés par des mères schizophrènes, suggérant une influence génétique non négligeable dans le développement de cette maladie.

Le déterminisme de l'inné devient même extrêmement populaire dans les années 1990. Le gène est une véritable icône que l'on retrouve dans la presse, les livres et les films. C'est l'ère de la recherche des gènes, appelée aussi ère génomique ; la génomique étant l'activité de séquençage systématique des génomes. Le projet phare de cette période est le Projet Génome Humain (HGP)

¹³ L'étude des conséquences génétiques du lancement de la bombe atomique sur les populations touchées explique en partie ce regain d'intérêt.

¹⁴ MOTULSKY 1970.

¹⁵ HESTON 1966.

lancé à la fin des années 1980 et achevé au début des années 2000. Ce projet devait permettre de connaître enfin l'ensemble des gènes de l'humain. Le généticien américain Francis Collins (1950-) à la tête du projet en 1993 explique que le séquençage de l'ADN humain, constitue « *the most important and the most significant project that humankind has ever mounted*¹⁶ ». John Sulston, directeur du Sanger Center, déclare dans *The Observer* le 3 octobre 1999 : « *Think of the human genome as the Book of Life. We are about to read the first chapter, as important an accomplishment as discovering the Earth, goes round the sun or that we are descended from apes*¹⁷. » L'HGP est l'apothéose de l'ère génomique et de la confiance dans le pouvoir explicatif des gènes qui la caractérise.

Depuis les années 1960, les recherches en génétique humaine qui suggèrent une prédisposition génétique aux comportements humains sont donc nombreuses ; elles peuvent concerner les capacités cognitives, les comportements de dépendance (alcoolisme, toxicomanie), les comportements antisociaux, l'orientation sexuelle, la dépression, la schizophrénie ou les traits de personnalité. Elles ont néanmoins une faiblesse commune, elles ne sont pour la plupart pas répliquées. Dans un article publié en 2002 dans *Science* et intitulé « Rethinking behavior genetics », le généticien Dean Hamer souligne l'inconsistance des résultats apportés en génétique des comportements. Ces insuffisances ne doivent pas, selon lui, être imputées aux techniques expérimentales utilisées ni au manque d'informations concernant les séquences d'ADN puisque le Projet Génome Humain est achevé.

«The real culprit is the assumption that the rich complexity of human thought and emotion can be reduced to a simple, linear relation between individual genes and behaviours. This oversimplified model, which underlies most current research in behaviour genetics, ignores the critical importance of the brain, environment and genes expression networks¹⁸. »

La fin du Projet Génome Humain a rendu cette évidence plus évidente encore en soulignant que le génome de l'humain contient environ 24 000 gènes. Ce chiffre est bien inférieur aux premières estimations qui tournaient autour des 100 000 puis des 40 000. Sur le site de l'HGP on peut lire : « *This lower estimate came as a shock to many scientists because counting genes was viewed as a way of quantifying genetic complexity*¹⁹. » Il y a donc autant de gènes chez l'humain que chez le ver

¹⁶ KOLATA 1993.

¹⁷ SULSTON John, cité dans COOPER 2001.

¹⁸ HAMER 2002.

¹⁹ Human Genome Project Information : http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/genenum.shtml

C.elegans dont le génome contient environ 20 000 gènes²⁰. De fait, les gènes ne sont pas systématiquement des facteurs causaux majeurs. Les clés de la complexité développementale ne sont pas à chercher uniquement au niveau de l'inné génétique.

Pourtant l'aspect probabiliste du déterminisme est censé refléter cette complexité, l'importance des réseaux de gènes, des interactions moléculaires et des facteurs environnementaux. Mais, comme le souligne le philosophe américain James Tabery, le concept de prédisposition génétique certes rend compte de l'importance des facteurs environnementaux, mais il s'agit néanmoins toujours d'un déterminisme de l'inné. Ce sont les différences génétiques qui comptent. Dans la définition de la prédisposition génétique, l'environnement n'a pas de réelle importance causale, il est juste le contexte dans lequel les gènes s'expriment et au sein duquel les variabilités génotypique et phénotypique peuvent être observées. Or, pour la majorité des traits étudiés en génétique humaine les gènes ne sont pas les déterminants ultimes. Il faut donc faire évoluer les concepts utilisés en génétique, dans certaines recherches l'utilisation du concept de prédisposition génétique n'est pas adéquate.

3. L'ère post-génomique et la prédisposition interactive

La fin du séquençage du génome humain marque le début d'une toute nouvelle ère épistémologique, l'ère post-génomique²¹. Les concepts et les méthodes se veulent moins géo-centrés et plus intéressés par l'étude des systèmes dynamiques et interactifs. C'est une période davantage marquée par la biologie du développement ; c'est également l'ère des approches interactionnistes en génétique humaine.

Le concept d'*interaction* prend ainsi une nouvelle ampleur : interactions gène-gène, gène-protéine, gène-ARN, gène-environnement. La génétique humaine doit s'intéresser aux interactions moléculaires et aux interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux. Si l'ancien débat de l'inné et de l'acquis était de savoir si les gènes influencent les émergences comportementales

#seventh.

²⁰ CLAVERIE 2001.

²¹ PERBAL à paraître.

complexes, alors la réponse est affirmative. Mais ils le font souvent en interactions avec l'environnement. Le psychologue américain Eric Turkheimer écrit à ce titre :

« Individual genes and their environments (which include other genes) interact to initiate a complex developmental process that determines adult personality. Most characteristic of this process is its interactivity: subsequent environment to which the organism is exposed depend on its earlier states, and each new environment changes the developmental trajectory, which affects future expression of genes, and so forth. Everything is interactive, in the sense that no arrows proceed uninterrupted from cause to effect; any individual gene or environmental event produces an effect only by interacting with other genes and environments²². »

Les concepts de *développement* et d'*interaction* sont donc au cœur des modèles de la post-génomique. Une étude paradigmatique de la post-génomique a été publiée dans *Science* en 2002 par l'équipe d'Avshalom Caspi. Cet israélien a étudié la psychologie aux États-Unis (PhD, Cornell University, 1986) et ses recherches couvrent les champs de la psychologie, de l'épidémiologie et de la génétique. Il adopte une perspective développementaliste. Non seulement, il s'intéresse à l'évolution d'un comportement au cours de la vie des individus, mais il étudie également les interactions entre les gènes et l'environnement. Trois types de questions sont particulièrement étudiés :

- (1) Comment les expériences de l'enfance influencent-elles les différences individuelles au niveau de la santé ?
- (2) Comment les différences génétiques interindividuelles influencent-elles la façon dont ils répondent aux facteurs environnementaux ?
- (3) Quelles sont les meilleures façons de mesurer les différences de personnalité entre les gens ?

Son équipe publie en août 2002 une étude qui indique que deux allèles différents de l'enzyme monoamine oxydase A (MAOA), l'un fortement actif et l'autre peu actif dans la métabolisation des neurotransmetteurs (sérotonine notamment), sont associés à des désordres comportementaux, un taux élevé de condamnation et des comportements violents et antisociaux. Cependant, cette association n'est mise en évidence que lorsque l'individu porteur de ces deux allèles a lui-même été victime d'abus et de violence dans son enfance. Aucune corrélation significative n'est observée chez des individus maltraités dans l'enfance produisant beaucoup de MAOA ou chez des individus non maltraités produisant la MAOA en faible quantité. Il semble que

²² TURKHEIMER 2000.

l'augmentation d'activité de MAOA diminue la probabilité, pour un individu ayant subi des violences dans son enfance, de développer une personnalité violente²³. Les deux facteurs en interaction modifient les ressentis et les réactions émotionnelles des enfants.

Cette étude est considérée comme un tournant dans l'histoire de la génétique des comportements. Le bioéthicien Erik Parens souligne justement : « *It might not be an exaggeration to say that, if replicated, the Caspi-Moffitt MAOA study will turn out to have been a watershed event in the history of behavioral genetics*²⁴. » L'homme de loi Robert Stone écrit quant à lui : « *Although the predictive power of genetics has been discussed many times before, the Caspi study may prove to be the beginning of a new era*²⁵. »

Pour le philosophe américain James Tabery, cette recherche marque un tournant important en génétique humaine dans la mesure où elle révèle – malgré elle, car c'est bien le concept de prédisposition génétique qui est utilisé dans l'article – le caractère insuffisant du concept de prédisposition génétique pour rendre compte de cet interactionnisme gène-environnement.

D'un point de vue général, nous l'avons vu, la prédisposition génétique met l'accent sur les gènes et pas sur l'environnement. Certes, le déterminisme est probabiliste mais il reste géno-centré ou inné-centré. Or, dans cette étude, les deux types de facteurs sont nécessaires pour marquer une différence significative de probabilité entre les individus.

D'un point de vue plus spécifique, James Tabery explique que le concept de prédisposition génétique tel qu'il était défini précédemment ne rend pas compte des résultats observés dans l'étude Caspi et Moffitt. En effet, il existe une prédisposition génétique lorsque la présence d'une différence génétique entre différents groupes augmente de façon significative la probabilité des individus d'un groupe, en comparaison avec les individus d'autre(s) groupe(s), de développer un phénotype particulier *quelles que soient* les conditions environnementales testées. Les différences phénotypiques sont donc des différences d'échelle entre les deux groupes dans les différents environnements : c'est toujours le même groupe qui présente la probabilité la plus élevée de développer le trait d'intérêt. Mais, comme le souligne James Tabery, ce n'est pas ce qui se passe dans l'étude de Caspi et Moffitt.

²³ CASPI et al. 2002.

²⁴ PARENS 2004.

²⁵ STONE 2003.

Dans la norme de réaction de l'activité de MAOA en interaction avec les conditions de vie pendant l'enfance, les individus MAOA-faibles présentent une probabilité plus importante de développer des comportements antisociaux lorsqu'il y a eu maltraitance pendant l'enfance. Néanmoins, lorsqu'il n'y a pas de maltraitance, ce sont les MAOA-élevés qui présentent la probabilité la plus élevée²⁶. Il y a donc un changement de rang dans le graphique des normes de réactions de deux groupes. De ce fait, par définition, le concept de prédisposition génétique ne peut pas être utilisé pour décrire les résultats de cette étude. Il rend compte de deux résultats incohérents : quel groupe est prédisposé à quoi ? Les individus MAOA-faibles ne sont prédisposés à l'antisocialité que dans les cas de maltraitance, en absence de maltraitance, ce sont les MAOA-élevés qui présentent la probabilité la plus élevée.

James Tabery propose ainsi d'utiliser un nouveau concept, celui de *prédisposition interactive*. Il est question d'une prédisposition interactive lorsque la présence d'une différence génétique entre différents groupes à la fois *diminue et augmente* la probabilité des individus d'un groupe, en comparaison avec les individus d'autre(s) groupe(s), de développer un trait phénotypique particulier *en fonction* des conditions environnementales testées. Il n'est donc pas possible de faire des prédictions générales sur la norme de réaction, les généralisations varient d'un domaine à l'autre car l'effet combiné des facteurs génétiques et environnementaux sur les groupes d'individus observés n'est pas toujours identique. L'environnement n'est pas juste là pour révéler l'importance causale des gènes, il est une cause significative à part entière.

Conclusion

Le concept de *prédisposition interactive* est caractéristique de l'ère post-génomique car il conteste la perspective géno-centrée de la *prédisposition génétique*. Il rend compte du fait que les modèles explicatifs deviennent plurifactoriels, non-linéaires et interactifs. Parfois l'inné est plus important dans le processus de détermination, parfois il s'agit de l'acquis et dans la plupart des cas, c'est d'une prédisposition interactive, à la fois génétique et environnementale, dont il est question.

²⁶ Même si cette différence n'est pas significative.

Certes, cette constatation n'a rien de révolutionnaire, l'inutilité d'opposer inné et acquis a été soulignée par de nombreux chercheurs depuis plus d'un siècle (Waddington, Hogben, Penrose). Pour autant, les modèles explicatifs dominants en génétique humaine ne rendaient pas compte de cette évidence. Mais les choses changent : de nouvelles perspectives de recherches, un nouveau champ conceptuel, de nouvelles questions éthiques et de nouvelles questions philosophiques se posent. Ces changements reflètent le mode de fonctionnement de la science actuelle. Les évidences théoriques, aussi intéressantes soient-elles, ne deviennent véritablement utiles qu'à partir du moment où elles sont capables d'être mises en pratique en laboratoire. Ce n'est qu'à partir de là qu'elles sont capables de développer leur plein potentiel explicatif et d'être, parfois, à l'origine d'une nouvelle ère épistémologique. Et c'est ce que suggère l'étude interactionniste de Caspi et Moffitt. Cette étude a été répliquée deux fois et à chaque fois le changement de rang a été observé²⁷ et deux fois la réplication a échoué²⁸. D'autres études sont publiées pour les comportements antisociaux²⁹ mais également pour d'autres comportements complexes tels que la dépression. L'une d'elles, publiée en 2003, montre une interaction gène-environnement (g x e) significative et liée aux conditions quotidiennes de stress³⁰.

Les tentatives de théoriser l'étude concrète des approches interactionnistes se poursuivent³¹. Nous verrons si la proposition conceptuelle de James Tabery sera retenue. En ce qui nous concerne, le concept de prédisposition interactive trouve parfaitement sa place dans la nouvelle épistémologie interactionniste et développementale de l'ère post-génomique. Mais l'avenir nous dira si les généticiens, les neuroscientifiques et les psychologues du développement comportemental peuvent *in fine* lui trouver une utilité et faire de l'humain cet être interactivement prédisposé.

Bibliographie

ANDREW *et al.* 1993: S.E. ANDREW *et al.*, "The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease", *Nature Genetics*, 4, 1993, p. 398-403.

²⁷ Même si la différence n'est toujours pas significative. FOLEY *et al.* 2004 ; KIM-COHEN *et al.* 2006

²⁸ HABERSTICK *et al.* 2005 ; YOUNG *et al.* 2006.

²⁹ BUTTON *et al.* 2005.

³⁰ CASPI *et al.* 2003.

³¹ MOFFITT, CASPI, RUTTER 2006 ; CASPI, MOFFITT 2006.

- BUTTON *et al.* 2005 : T.M.M.BUTTON *et al.*, "Family dysfunction interacts with genes in the causation of antisocial symptoms", *Behavior Genetics*, 35, 2, 2005, p. 115-120.
- CASPI *et al.* 2002 : A. CASPI *et al.*, "Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children" *Science*, 297, 2002, p. 851-854.
- CASPI *et al.* 2003 : A. CASPI *et al.*, "Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene", *Science*, 301, 2003, p. 386-389.
- CASPI, MOFFITT 2006 : A. CASPI, T.E. MOFFITT "Gene-environment interactions in psychiatry: Joining forces with neuroscience?", *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 2006, p. 583-590.
- CLAVERIE 2001 : J. CLAVERIE "Gene Number. What if There are Only 30,000 Human Genes?", *Science*, 291, 2001, p. 1255-1257.
- COOPER 2001 : B. COOPER, "Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium.", *British Journal of Psychiatry*, 178 (suppl. 40), 2001, p. 91-102.
- FOLEY *et al.* 2004: D. L. FOLEY *et al.* "Childhood adversity, monoamine oxidase. A genotype, and risk for conduct disorder.", *Archives of General Psychiatry* 61, 2004, p. 738-744.
- HABERSTICK *et al.* 2005 : B. C. HABERSTICK, *et al.* "Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment", *American Journal of Medical Genetics, Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 135, 2005, p. 59-64.
- HAMER 2002 : D. HAMER, "Rethinking behaviour genetics", *Science*, 4; 298 (5591), 2002, p. 71-72.
- HESTON 1966 : L. HESTON, "Psychiatric disorder in foster home reared children of schizophrenic mothers", *Britain Journal of Psychiatry*, 112, 1966, p. 819-825.
- KEVLES 1985 : D.J. KEVLES, *In the Name of Eugenics, Genetics and the Uses of Human Heredity*, New York: Alfred A. Knopf, 1985.
- KIM-COHEN *et al.* 2006 : J. KIM-COHEN, *et al.* "MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis", *Molecular Psychiatry* 11, 2006, p. 903-913.
- KOLATA 1993 : G. KOLATA, "Scientist at work: Francis S. Collins; Unlocking the secret of the genome" *The New York Times*, 30 November, 1993.
- LAPLACE 1814 : P.-S. LAPLACE, *Essai philosophique sur les probabilités*. Paris: Gauthier-Villars, (1814), 1921.
- LUDMERE 1972 : K.M. LUDMERE, *Genetics and American Society, a Historical Approach*, London: John Hopkins University Press, 1972.

MOFFITT, CASPI, RUTTER 2006 : T.E. MOFFITT, A. CASPI, M. RUTTER “Measured gene-environment interactions in psychopathology: Concepts, research strategies, and implications for research, intervention, and public understanding of genetics”, *Perspectives on Psychological Science*, 1, 2006, p. 5-27.

MOTULSKY 1970 : A.G. MOTULSKY, “Editorial: *The American Journal of Human Genetics in the 1970's.*”, *American Journal of Human Genetics*, 22, 1970, p. 109.

PARENS 2004 : E. PARENS “Genetic differences and human identities: On why talking about behavioral genetics is important and difficult”, *Hastings Center Report*, Supplement 34, 2004, p. 1-36

PENROSE 1938 : L. PENROSE, “A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect”, *Nature* 141, 1938, p. 575-576.

PERBAL, à paraître : L. PERBAL, *Gènes et Comportements : au-delà de l'Inné et de l'Acquis*, à paraître.

STONE 2003 : R.D. STONE, “The cloudy crystal ball: genetics, child abuse, and the perils of predicting behavior”, *Vanderbilt Law Review* 56, 2003, p. 1557-1588.

TABERY 2009 : J. TABERY, “From a genetic predisposition to an interactive predisposition: rethinking the ethical implications of screening for gene-environment interactions”, *Journal of Medicine and Philosophy*, 34, 2009, p. 27-48.

TURKHEIMER 2000 : E. TURKHEIMER, “Three laws of behavior genetics and what they mean”, *Current Directions in Psychological Science*, 9, 5, 2000, p. 160-164.

WATSON, CRICK 1953a : J.D. WATSON, H.C. CRICK, “Molecular Structure of Nucleic Acids”, *Nature*, 171, 1953, p. 737-738.

WATSON, CRICK 1953b : J.D. WATSON, H.C. CRICK. “Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid”, *Nature*, 171, 1953, p. 964.

YOUNG *et al.* . 2006 : S.E. YOUNG *et al.*, “Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: Failure to confirm in adolescent patients”, *American Journal of Psychiatry* 163, 2006, p. 1019-1025.