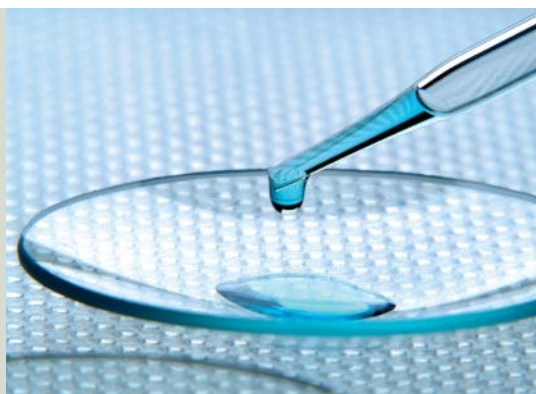




Génétique : la médecine *n'ira-t-elle pas trop loin ?*



EN DÉVOILANT LES PROFONDS MYSTÈRES DE LA VIE ET DE L'HÉRÉDITÉ, LA GÉNÉTIQUE A OUVERT DE MAGNIFIQUES PERSPECTIVES À LA BIOLOGIE ET À LA MÉDECINE. LES DÉSORDRES HÉRÉDITAIRES ONT ÉTÉ MIS EN LUMIÈRE, FAVORISANT AINSI LEUR DIAGNOSTIC, VOIRE LEUR TRAITEMENT. RICHE EN PROMESSES, LA GÉNÉTIQUE DONNE CEPENDANT LE VERTIGE. JUSQU'OU PEUT-ELLE ALLER ?

DES INTERROGATIONS ÉTHIQUES SE POSENT FACE À DES RISQUES RÉELS DE DÉRIVES.



Le secret des petits pois

Si la génétique, “théorie de l’hérédité biologique”, selon Jean-Louis Serre (voir “A lire” p.15) est une discipline récente de la biologie, ses fondements avaient été mis en lumière par un scientifique éclairé, Gregor Mendel. Dans le jardin de son couvent, ce moine passionné de botanique perça les secrets de l’hérédité en opérant des croisements de différentes variétés de petits pois. Il parvint ainsi à expliquer comment certains traits particuliers se transmettaient de génération en génération. Même si les gènes et les chromosomes étaient totalement inconnus à Mendel, il s’agissait là d’une avancée considérable dans la compréhension des organismes vivants.

L’un des pionniers les plus brillants de l’histoire de la génétique fut incontestablement Thomas Morgan. Travaillant dans son laboratoire à New York sur la drosophile ou mouche du vinaigre, il démontra, en 1909, que les chromosomes sont les supports physiques de l’information génétique.

Ce chercheur sera d’ailleurs récompensé pour ses travaux par le prix Nobel de médecine en 1933.



ADN, le messenger génétique

C’est durant la seconde moitié du XX^e siècle que furent dévoilés à l’humanité le cœur même de la cellule et le secret de la vie. Plusieurs expérimentations établirent que l’information génétique était portée par les molécules (*) d’ADN (acide désoxyribonucléique) contenues dans les chromosomes. Une équipe de chercheurs anglo-américains, Francis Crick, James Watson et Rosalind Franklin, établit en 1953 la structure moléculaire de cet ADN : deux rubans enroulés autour d’un axe forment une double hélice. Les scientifiques révélèrent ainsi les capacités de duplication (*) de l’information génétique. Cette découverte fondamentale a permis aux généticiens d’entreprendre l’étude de la molécule d’ADN, de saisir l’expression du message génétique et la manière dont il se reproduit.



Notre identité au cœur de nos cellules

À l’origine de nos caractéristiques individuelles sont les gènes. Ces morceaux d’ADN déterminent la couleur de nos yeux, le grain de notre peau, notre groupe sanguin... Entre 30 000 et 45 000, ils constituent le support de notre matériel héréditaire. Ils fournissent des instructions aux cellules qui synthétisent des protéines indispensables au fonctionnement de l’organisme. On dit alors qu’un gène “code” pour une protéine donnée ou alors qu’il “s’exprime”. Chaque molécule d’ADN est recouverte de nombreuses protéines ; l’ensemble constitue ce que l’on appelle un chromosome.

Un gène peut être altéré par une erreur, lors de la recopie du matériel génétique qui s’effectue durant la division cellulaire (*). Cet accident ou “mutation” peut “modifier l’information génétique et altérer les fonctions biologiques”, explique Charles Auffray (voir “A lire” p.15) ; d’où les maladies génétiques dues à la mutation d’un ou de plusieurs gènes. Elles ne seront toutefois pas confondues avec les atteintes chromosomiques, comme la trisomie 21, où l’anomalie porte sur un chromosome.

(*) lexique page 11

“Science sans conscience
n’est que ruine de l’âme”.

François Rabelais, Pantagruel

Les manifestations du Téléthon, organisées depuis plus de vingt ans par l'Association française contre les myopathies (AFM), nous ont sensibilisés au drame des personnes atteintes de maladies génétiques. D'autres associations se mobilisent également en faveur des maladies rares, dont 80 % sont génétiques.



Génétique et héréditaire sont de faux amis.



Gène récessif ou dominant ?

Également dénommées mendéliennes ou monofactorielles parce qu'elles sont dues à la mutation d'un seul gène, les maladies génétiques sont de type récessif ou dominant. Dans ce dernier cas, il suffit qu'un des deux parents soit malade pour que les enfants aient un risque sur deux d'être atteints ; la maladie de Huntington (ou danse de Saint-Guy), pathologie neurodégénérative, en constitue un exemple. À l'inverse, la mucoviscidose est récessive. Père et mère sont porteurs du gène sans être malades mais un quart de leurs enfants en moyenne contractera cette maladie. Comme ces maladies génétiques se transmettent à la descendance, on dit également qu'elles sont héréditaires.

Pourtant, "génétique et héréditaire sont de faux amis... puisqu'on peut être l'un sans être l'autre !", souligne Jean-Louis Serre (voir "A lire" p.15). En effet, maladie génétique, le cancer n'est que très rarement héréditaire. Il est provoqué par une accumulation



progressive de mutations dans le génome des cellules d'un tissu dit "somatique" (poumons, sein, prostate...) ; c'est d'ailleurs la raison pour laquelle son risque augmente avec l'âge. Très peu de cancers sont liés à une mutation génétique présente dès la conception dans les cellules "germinales" (*) et donc considérés comme héréditaires. Parmi ceux-ci figure une forme rare de cancer du sein (5 % des cas), du côlon, de la rétine (rétinoblastome), du mélanome...

La prédisposition génétique

Nous savons aujourd'hui qu'un certain nombre de personnes ont des prédispositions plus ou moins élevées à souffrir de certaines maladies, telles que l'hypertension, l'asthme, l'allergie, l'obésité, le diabète ou la maladie d'Alzheimer... Ce sont des affections non pas génétiques mais "à composante génétique", multifactorielles.

"Elles incluent simultanément plusieurs gènes et se développent sur un terrain génétique de prédisposition", précise Jean-Louis Serre (voir "A lire" p.15). Ces maladies récidivent à l'intérieur d'une même famille, sans suivre de mode particulier de transmission héréditaire.", explique le Pr Pierre Kamoun (voir "A lire" p.15). Elles se déclarent sous l'influence d'un "facteur déclenchant" souvent lié au mode de vie (tabac, alcool, sédentarité, alimentation) ou à l'environnement (soleil, pollution, exposition à certains produits chimiques...). Dans une famille prédisposée à l'obésité, par exemple, les habitudes alimentaires et les conditions de vie jouent un rôle fondamental.

Décrypter le génome : un grand défi

Sept cents volumes de mille pages chacun ! C'est ce qu'il faudrait pour contenir les 3,5 milliards de signes chimiques qui composent le génome humain. Il regroupe toutes les informations utiles au développement d'un organisme. Des laboratoires du monde entier se sont attelés, à partir de 1988, à en établir la séquence chimique (le "séquençage"), c'est-à-dire la connaissance des 3,5 milliards de signes.

Si ce programme, achevé en quasi-totalité (90%) en l'an 2000, a déjà permis de dénombrer près de 25 000 gènes, nous ignorons encore la fonction de la majorité d'entre eux. Aujourd'hui, on ne connaît qu'une petite fraction des gènes directement en cause dans diverses maladies mendéliennes.

Le séquençage du génome constitue une formidable avancée. Une meilleure connaissance de celui-ci devrait permettre, à terme, d'établir les diagnostics et de traiter certaines maladies génétiques, et aussi certaines affections multifactorielles comme l'obésité, le diabète... L'aventure ne fait que débiter.

Les gauchers enfin réhabilités

Longtemps contrariés, les gauchers à qui l'on prêtait une sinistre (du latin *sinister*, gauche) réputation d'individus "gauches", par rapport à la majorité considérée comme "adroite" (du latin *dexter*, droit) ont, heureusement, été réhabilités. Représentant 7% de la population, les gauchers utilisent la main, le pied - les joueurs de football en savent quelque chose -, l'œil et l'oreille gauche. Cette minorité qui excelle dans certains sports (tennis, escrime) serait également surreprésentée parmi les artistes et les mathématiciens.

On a longtemps pensé que les gauchers avaient une prééminence du cerveau droit, ce qui n'est pas le cas. En effet, le professeur Israël estime que 70% des gauchers mobilisent leur cerveau gauche, tandis que 30% sont complètement inversés ou bien sollicitent les deux hémisphères... "Il est donc indispensable de séparer les deux notions de dominance hémisphérique et de préférence manuelle", ajoute-t-il. Par ailleurs, rien n'établit que la préférence pour la main gauche soit héréditaire.

(*) lexique page 11



LEXIQUE

Question de vocabulaire

- **AMNIOCENTÈSE** : permet de prélever, à l'aide d'une aiguille, un peu de liquide amniotique afin de diagnostiquer d'éventuelles anomalies des chromosomes ou de l'ADN, chez le fœtus des mères âgées de plus de 40 ans.
- **CELLULES GERMINALES** : cellules à partir desquelles sont formées les cellules sexuelles (ovule ou spermatozoïdes).
- **CELLULES SOMATIQUES** : cellules des tissus du corps d'un organisme.
- **DIVISION CELLULAIRE** : mode de multiplication de toute cellule. Ce processus, fondamental dans le monde vivant, est nécessaire à la reproduction de tout organisme.
- **DRAINAGE POSTURAL** : technique de drainage qui vise à éliminer les sécrétions bronchiques.
- **DUPLICATION** : copie accidentelle d'une partie ou de la totalité du génome ensuite conservée dans la même cellule.
- **EUGÉNISME** : du grec eu (bien) et génos (naissance) signifie littéralement "bien naître". Fondé par l'Anglais Francis Galton pour améliorer les caractères génétiques des populations humaines, l'eugénisme s'est révélé être une idéologie qui a servi les nazis.
- **GÈNES** : éléments unitaires de l'hérédité, ils sont situés sur l'ADN des chromosomes.
- **GÉNÉTIQUE** : science de l'hérédité. La génétique étudie les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et les causes de leurs variations (mutations).
- **MÉLANOME** : tumeur cutanée.
- **MOLÉCULE** : assemblage d'atomes (exemple : l'eau est formée de l'assemblage d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène).
- **ONCOGÉNÉTICIEN** : généticien spécialiste des cancers.

Le génome :
700 volumes de 1 000 pages chacun !

Tracer l'histoire de la maladie, les antécédents personnels et familiaux sur deux, voire trois générations.



Le diagnostic prénatal

Au moment de la grossesse ou de la naissance, les femmes subissent une série de tests de routine destinés à dépister certaines maladies génétiques. Le prélèvement de sang sur le talon du bébé (test de Guthrie) permet notamment de dépister la mucoviscidose ainsi que la phénylcétonurie, une maladie génétique qui peut provoquer un retard mental. De même, l'amniocentèse (*) peut être recommandée chez certaines femmes enceintes pour dépister la trisomie 21.

Lorsqu'une maladie mendélienne a été décelée dans une famille, l'un de ses membres peut demander à bénéficier d'un diagnostic génétique ; s'il est porteur d'une mutation, un test prénatal permettra de savoir si son futur enfant est indemne de cette maladie. Lorsqu'un couple a déjà mis au monde un enfant porteur d'une maladie génétique grave, le choc psychologique est tel qu'il n'envisagera probablement une nouvelle grossesse que s'il peut être rassuré sur le statut génétique de l'enfant à naître.

Avant une procréation médicalement assistée (PMA), les couples infertiles dont la descendance a un risque de contracter une maladie génétique grave, peuvent également bénéficier d'un diagnostic génétique préimplantatoire. Le DPI est destiné à sélectionner les embryons dépourvus d'une anomalie génétique, avant qu'ils ne soient implantés dans l'utérus. "Cette technique permet une sélection qui de, toutes façons, se serait opérée naturellement pour les fœtus atteints, ce qui n'est pas le cas pour les fœtus porteurs sains de maladies récessives", précise Jean-Louis Serre (voir "A lire" p.15).

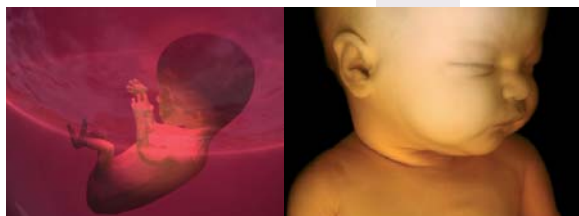
La consultation génétique

Lorsque le médecin traitant suspecte une maladie mendélienne chez l'un de ses patients, il peut lui conseiller une "consultation génétique".

Ce service concerne toutes les maladies génétiques, ainsi que les formes familiales de cancer.

Dans ce dernier cas, l'oncogénéticien (*) tente d'identifier les personnes à très haut risque de développer une pathologie, afin de déterminer la surveillance qu'il conviendra alors d'exercer. La consultation se déroule en plusieurs étapes. Un entretien préalable avec le patient permet de tracer l'histoire de la maladie, les antécédents personnels et familiaux sur deux, voire trois générations : combien de proches ont contracté ce cancer ? à quel âge ? quel est le lien de parenté ?

Ce premier arbre généalogique permet d'estimer si la présence d'un grand nombre de cancers dans une famille est le fait du hasard ou s'il peut être associé à une hérédité. Dans ce cas, l'oncogénéticien propose au patient une analyse de biologie moléculaire - une simple prise de sang - pour déterminer s'il est porteur ou non d'une altération d'un gène. Ce qui est hérité, c'est la prédisposition et non pas le cancer lui-même. Grâce à ces tests, il est possible, pour les sujets à risque, de mettre en œuvre des mesures de surveillance préventives.



(*) lexique page 11



En même temps qu'elle ouvre de formidables horizons à la médecine de demain, la génétique pose également de graves questions éthiques.

Risques d'eugénisme (*) ?

Ainsi, le diagnostic prénatal, conçu initialement pour les couples qui risquent de mettre au monde un enfant atteint d'une maladie génétique, ne peut-il être détourné de son objectif médical ? S'il est possible, en effet, de sélectionner les embryons non mutés, dans le cadre du diagnostic génétique préimplantaire, ne pourrait-on pas concevoir également de choisir le sexe de l'embryon et pourquoi pas sa taille, son intelligence ? Pour prévenir ce risque de dérive eugénique (*), le législateur a encadré cette pratique.

De même, que faire lorsqu'un choix individuel de faire un test prédictif implique forcément tous les membres d'une famille ? Si certains peuvent accepter de participer au diagnostic, d'autres sont libres de refuser. Certains peuvent souhaiter en connaître les résultats quand d'autres préféreront demeurer dans l'ignorance.

“Il est indispensable que le diagnostic génétique respecte l'autonomie des personnes et soit effectué avec leur consentement éclairé, dans le respect de la vie privée”, précise Charles Auffray (voir “A lire” p.15). Le choix de faire le test ne peut donc relever que d'une décision individuelle. En effet, aucune information ne peut être imposée à une personne contre son gré.



Rester libres de ne pas savoir...

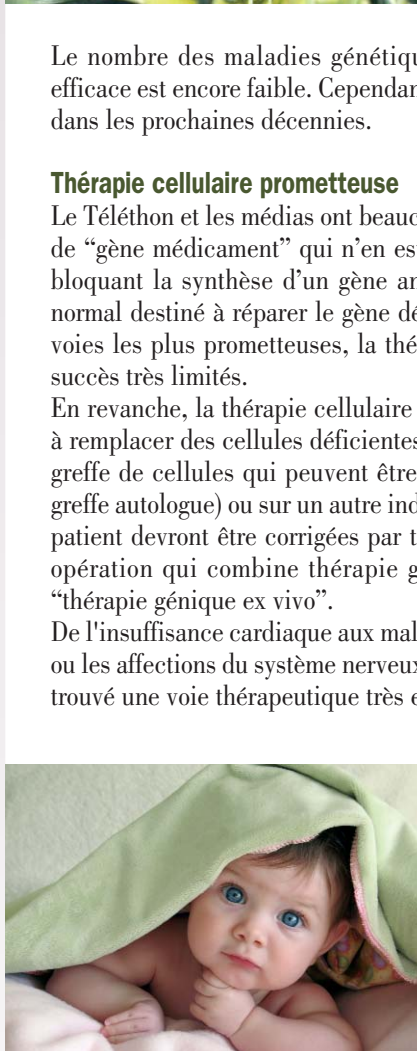
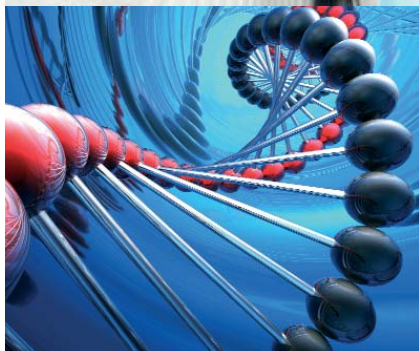
D'autres interrogations éthiques se posent lors des consultations génétiques qui prévoient le destin biologique de la personne. Le généticien Axel Kahn s'interroge sur “le degré de liberté persistant face à un avenir sévèrement contraint par un fardeau génétique” (voir “A lire” p.15). Que faire si l'on apprend que l'on a un gène muté, alors qu'on ne présente aucun symptôme ? Savoir que l'on est atteint d'une maladie génétique permet-il d'avoir une vision plus large de son existence ? Une meilleure information rend-elle plus libre ?

Questions sur l'homme de demain

Des problèmes éthiques et juridiques se posent également pour les informations transmises par les tests génétiques. “C'est dans les domaines de l'assurance et de l'emploi que leur utilisation suscite les plus grandes réserves, en raison des risques de discrimination et de stigmatisation des personnes”, explique Charles Auffray. En effet, il pourrait être tentant pour une compagnie d'assurances d'exclure ou d'imposer des surprimes ou pour un employeur de refuser d'embaucher une personne porteuse d'un facteur de risque génétique. D'où la nécessité de circonscrire les tests génétiques au milieu médical et scientifique... et “à en interdire l'utilisation systématique et obligatoire”, conclut-il. Un être n'est pas que le produit de ses gènes.

Un être n'est pas que le produit de ses gènes.

(*) lexique page 11



Le nombre des maladies génétiques qui font aujourd'hui l'objet d'un traitement efficace est encore faible. Cependant, des stratégies nouvelles devraient se développer dans les prochaines décennies.

Thérapie cellulaire prometteuse

Le Téléthon et les médias ont beaucoup popularisé les termes de "thérapie génique" et de "gène médicament" qui n'en est qu'à ses balbutiements ; il s'agit d'intervenir en bloquant la synthèse d'un gène anormal ou d'introduire dans l'organisme un gène normal destiné à réparer le gène défectueux. Bien qu'elle ait prétendu être l'une des voies les plus prometteuses, la thérapie génique n'a jusqu'à présent donné que des succès très limités.

En revanche, la thérapie cellulaire offre des perspectives intéressantes. Elle consiste à remplacer des cellules déficientes ou disparues par des cellules saines, grâce à une greffe de cellules qui peuvent être prélevées sur la personne malade (autogreffe ou greffe autologue) ou sur un autre individu. Dans le cas d'une autogreffe, les cellules du patient devront être corrigées par transfert de gène, avant d'être réimplantées. Cette opération qui combine thérapie génique et thérapie cellulaire est aussi appelée "thérapie génique ex vivo".

De l'insuffisance cardiaque aux maladies neuromusculaires en passant par les cancers ou les affections du système nerveux, les atteintes de l'organisme pourraient bien avoir trouvé une voie thérapeutique très encourageante.

Des progrès dans les traitements

Certaines maladies génétiques sont actuellement bien prises en charge.

Pour certaines d'entre elles, un régime alimentaire peut suffire. C'est le cas, par exemple de l'enfant qui est atteint de la phénylcétonurie ; il suffit de lui fournir un régime alimentaire spécifique qui doit débiter dès la naissance, pour empêcher l'apparition d'un retard mental. De même, l'hypothyroïdie congénitale, une fréquente maladie endocrinienne de l'enfant, peut être traitée par une hormone thyroïdienne qui doit être prise à vie.

Maladie relativement fréquente, l'hémochromatose se caractérise par une anomalie de l'excrétion du fer. Les sujets atteints de cette affection accumulent du fer notamment dans le foie, le pancréas. Un traitement par saignées répétées permet d'en éliminer l'excédent.

Pour les malades qui ne bénéficient pas d'une thérapeutique adaptée, des soins précoces et appropriés peuvent permettre

d'améliorer leur survie et sa qualité. Ainsi, la kinésithérapie respiratoire, un régime alimentaire, un drainage postural (*) associé à une prise d'antibiotiques améliorent considérablement la fonction respiratoire et l'espérance de vie des malades atteints de mucoviscidose.

Le patient atteint d'une maladie génétique doit pouvoir également bénéficier d'un réseau de soins et d'aide suffisant pour l'accompagner. C'est l'objectif des associations qui améliorent le quotidien des malades et soutiennent la recherche scientifique.

(*) lexique page 11

Bibliographie

À lire

- Idées reçues - La génétique
Jean-Louis Serre
Ed : Le cavalier bleu 2006
- Le génome humain - Charles Aufray
Ed : Dominos Flammarion 2002
- Les maladies génétiques
De l'hémophilie au cancer
Pierre Kamoun - Ed : Josette Lyon 2006
- Et l'homme dans tout ça ? Axel Kahn
Plaidoyer pour un humanisme moderne
Ed : Nil éditions 2000

Remerciements

Nous remercions, pour sa précieuse collaboration et sa relecture attentive du dossier, Jean-Louis Serre, professeur de génétique à l'université de Versailles et membre du bureau de la Société française de génétique humaine.

Il a notamment collaboré au Grand livre des idées reçues (ouvrage collectif)

Ed : Cavalier bleu 2008.

Associations et sites internet

- AFM (Association française contre les myopathies)
1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Evry cedex
Tél : 01 69 47 28 28
www.afm-telethon.fr
- Alliance maladies rares
102, rue Didot - 75014 Paris
Tél : 01 56 53 53 40
www.alliance-maladies-rares.org
- Eurordis - Coordination d'associations de patients au niveau européen.
Hôpital Broussais
Plateforme maladies rares
102, rue de Didot - 75014 Paris
Tél : 01 56 53 52 10
<http://www.eurordis.org>
- Fédération des maladies orphelines (FMO) - Regroupe plus de 100 associations de malades
6, rue Sainte-Lucie - 75015 Paris
Tél : 01 43 25 98 00
Allô maladies orphelines :
0 810 500 005 (prix d'un appel local)
www.fmo.fr
- Fondation pour la recherche médicale
54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07
Tél : 01 44 39 75 75 - www.frm.org
- Maladies rares info services
Tél : 0 810 63 19 20
(prix d'un appel local à partir d'un poste fixe)

Sites internet

- Orphanet (www.orpha.net) : serveur consacré aux maladies rares, aux médicaments orphelins, aux associations de malades...
- Autres associations de maladies rares sur site Orphanet