

Le Monde, 4 septembre 1993

'La France sans voix' par J.-Y. Nau

La France pourra-t-elle demain encore tenir le rôle qui est aujourd'hui le sien dans le grand concert international de la cartographie du génome humain ? Les principaux spécialistes français de cette discipline présents à Londres expriment sur ce point les plus vives inquiétudes.

Tout, pourtant, semblait sinon acquis du moins en bonne voie. Ainsi, après les premiers et importants résultats français dans ce domaine, et alors qu'à l'initiative des Etats-Unis venait d'être lancé un projet international " génome humain ", le gouvernement s'était exprimé, pensait-on, sans équivoque. En octobre dernier, M. Hubert Curien, ministre de la recherche et de la technologie, annonçait, lors d'un conseil des ministres, le lancement d'un programme national de recherche sur le génome humain. " Pour acquérir la taille critique, le programme " génome " doit atteindre avant 1992 un niveau de dépenses nouvelles de 100 millions de francs par an ", précisait alors M. Curien (le Monde du 19 octobre 1990). Dès cette date, on pensait que dans les deux ans à venir le budget français consacré à ce projet devrait quasiment doubler.

Or, dans les rangs français, l'heure est à l'inquiétude et parfois au réel désenchantement. A tel point que, dans un contexte international totalement déséquilibré au profit des équipes américaines, certains en viennent à douter de l'avenir. " Il y a aujourd'hui d'énormes problèmes de financement dans la plupart des pays européens et en particulier en France, où les équipes engagées sont nettement désavantagées, déclare le professeur Jean Weissenbach (Institut Pasteur de Paris). Nous espérons que le programme national démarre comme prévu cette année; or ce ne sera pas le cas. "

En pratique, la seule source d'argent non structurel - et qui a tendance à le devenir - provient actuellement de la charité publique, via le Téléthon et l'Association française de lutte contre les myopathies. " Cette situation ne pourra pas durer, estime le professeur Weissenbach, ou alors les équipes françaises ne devront plus s'engager dans l'étude du génome humain. Mais si tel était le cas, il faudrait le dire. "

" Il existe actuellement un programme américain qui marche très fort, avec de l'argent - 130 millions de dollars cette année - bien distribué, ajoute le professeur Jean-Louis Mandel (INSERM, université de Strasbourg). Il existe également un programme britannique sérieux. La Communauté européenne n'a pu, quant à elle, dégager que 15 millions d'écus sur deux ans. Quant au programme français, je ne suis pas sûr qu'il existe, ou alors il est dans les limbes. "

Une hégémonie américaine croissante

De manière plus générale, le professeur Jean Frézal (hôpital Necker-Enfants malades, Paris), l'un des meilleurs spécialistes internationaux de la génétique médicale, dénonce avec vigueur l'hégémonie américaine croissante au sein de HUGO (Human Genome Organisation) et l'absence de voix française dans ce concert. " Il est essentiel que la France, où plusieurs équipes obtiennent des résultats très honorables, ait aujourd'hui un vrai projet, souligne le professeur Frézal. On sait que le génome n'est pas la priorité personnelle de l'actuel ministre de la recherche. Je comprends très bien qu'il y ait des arbitrages à faire, mais je pense que, pour notre pays, il serait tout à fait déplorable de ne pas soutenir l'effort de la communauté scientifique française, de ne pas assumer toute notre place au sein de la communauté européenne et internationale. "

Compte tenu du potentiel national et des retombées incalculables - médicales d'abord, industrielles ensuite - d'une telle aventure, on comprendrait difficilement que l'effort des équipes françaises en compétition ne soit pas mieux soutenu, mieux financé. Le propos ne

vaut d'ailleurs pas que pour l'Hexagone, personne, au fond, n'ayant intérêt à ce que, dans les premières années du vingt et unième siècle une seule bannière, étoilée, flotte sur les vastes terres enfin découvertes du génome humain.

- 0 -

La très grande bibliothèque des gènes humains

La cartographie du génome humain, qui permet aujourd'hui d'identifier l'origine de plusieurs centaines de maladies héréditaires soulève d'importantes questions éthiques et politiques

LONDRES de notre envoyé spécial J.-Y. Nau

Voilà bien l'une des manifestations scientifiques les plus importantes pour la compréhension moléculaire et sans doute l'avenir de l'espèce humaine; et l'une des moins spectaculaires parmi celles qui, à échéance régulière, regroupent en un point ou un autre du monde le Gotha international de la génétique contemporaine (Eleven International Workshop on Human Gene Mapping, Londres, 18-22 août 1991). Ils étaient sept cents, réunis à Londres, du 18 au 22 août dernier, dans un respectable immeuble de Great Queen Street, dont les vastes salles avaient pour l'occasion été rebaptisées, associant ainsi de façon quelque peu surréaliste l'architecture britannique au patrimoine chromosomique humain. Une trentaine d'espaces avaient été définis, un pour chacun des chromosomes numérotés de un à vingt deux, pour le chromosome X, l'Y, ainsi que pour divers comités chargés de sujets médicaux et scientifiques en liaison directe avec la génétique moléculaire.

Groupes épars affairés autour d'écrans informatisés, communications présentées sans fard sous forme de " posters ", ambiance caractéristique de ces groupes apparemment sans protocole que constituent les universitaires dans la force de l'âge, rien pour le spectateur non informé n'indiquait ici l'importance du sujet, l'ampleur des enjeux. Le onzième séminaire international sur la carte génétique humaine n'était, il est vrai, guère différent des éditions précédentes. Cette manifestation organisée tous les deux ans permet aux meilleurs spécialistes de la génétique humaine de contrôler, chromosome par chromosome, les dernières acquisitions fondamentales, d'en exclure les données perçues comme aberrantes et ensuite d'intégrer les résultats dans GDB (Genome Database) une base de données centrée à Baltimore (Johns Hopkins University) et qui contient tout ce qui est actuellement connu sur la structure moléculaire du génome humain.

Cinq cents maladies

Cette onzième édition sera-t-elle la dernière ? Plusieurs spécialistes ne cachent pas leur inquiétude devant la " monstruosité " de telles réunions, conséquence immédiate de l'ampleur prise ces dernières années par cette activité. Certes, depuis les géniales déductions du botaniste-religieux Mendel, les progrès n'ont dans ce domaine jamais cessé. Bénéficiant au cours du vingtième siècle de la découverte de la structure et de la fonction universelles du chromosome et de l'ADN, ils progressent à grande vitesse depuis une quinzaine d'années, grâce à l'apport des concepts et des techniques de la biologie moléculaire. Le mouvement est tout à fait spectaculaire dans sa dimension médicale. En un an, quatre-vingts affections d'origine génétique ont bénéficié de ces travaux qui permettent de localiser avec précision le gène à l'origine de la maladie transmise de manière héréditaire. Au total, la liste des

pathologies dont la cause première, moléculaire, a, de la sorte, pu être élucidée, dépassera bientôt les cinq cents. Or, il ne s'agit pas ici que de pathologies rares. Ainsi, après la myopathie de Duchenne de Boulogne, l'une des plus fréquentes des affections neuromusculaires héréditaires, a-t-on appris ces derniers mois l'isolement des gènes de la mucoviscidose, de la neurofibromatose et tout dernièrement, de la maladie de Marfan, du syndrome dit de l'X fragile et d'une affection directement à l'origine des cancers du côlon et du rectum.

Ces deux dernières maladies illustrent pleinement les espoirs mais aussi les difficultés techniques et éthiques soulevées par de tels progrès. Les cancers du côlon et du rectum constituent l'une des principales causes de mortalité cancéreuse chez l'homme. On sait qu'une fraction de ces cancers est directement liée à l'existence de la polypose adénomateuse familiale, maladie transmise sur un mode héréditaire. Depuis 1987, on supposait que le gène à l'origine de cette polypose était situé sur le chromosome numéro cinq (le Monde du 15 août 1987).

Les choses se sont brutalement accélérées ces derniers mois grâce à deux collaborations, l'une franco-américaine, l'autre américano-japonaise. Grâce à une série d'études menées sur le génome de malades présentant d'importantes anomalies du chromosome numéro 5, et grâce à l'analyse de génétique moléculaire effectuée sur des cellules tumorales (prélevées sur des cancers coliques non héréditaires) on a pu isoler et séquencer le gène responsable et déterminer les mutations de sa structure qui induisent les phénomènes cancéreux. L'annonce de cette importante découverte, longuement présentée et commentée à Londres, a été faite, le 9 août dernier, de manière conjointe, dans les colonnes des revues Science et Cell.

Selon un scénario parfaitement codifié depuis quelques années déjà, les chercheurs vont maintenant s'attacher à décrypter la protéine synthétisée par le gène et ainsi élucider les mécanismes physiopathologiques directement à l'origine de cette affection cancéreuse. Dans l'attente, la découverte du gène permettra à très court terme de disposer d'un test génétique identifiant la présence ou l'absence de la prédisposition génétique à la maladie. Dans quelles conditions mettra-t-on en place un tel dépistage ? Faut-il imaginer que l'on proposera ici un diagnostic anténatal du cancer du côlon et du rectum, alors même que l'on dispose pour cette affection d'un arsenal préventif et thérapeutique souvent efficace ?

A cet égard, la mise au point de ce test modifie notablement les données habituelles puisque, dans ce domaine, les travaux concernaient le plus souvent des affections incurables pour lesquelles le diagnostic prénatal suivi de la proposition d'une interruption de grossesse ne soulevait, du moins chez les partisans de l'avortement, guère de problèmes. " On peut penser ici que le dépistage de l'anomalie génétique pourra être proposé chez des adultes et qu'il permettra de réduire le nombre de personnes supposées à risque devant effectivement bénéficier d'exams réguliers par coloscopies ", explique le docteur Daniel Cohen, (centre d'étude du polymorphisme humain. Paris), l'un des signataires de l'étude publiée dans Cell. " Peut-être également pourra-t-on proposer ce test en période anténatale chez les femmes enceintes appartenant à des familles se sachant à risques. En pratique, un tel test pourrait être très rapidement proposé. Malheureusement, en France, différents phénomènes d'inertie font qu'il ne sera sans doute pas disponible avant un ou deux ans. L'exemple de la mucoviscidose est tout à fait parlant puisque en dépit des possibilités actuelles de dépistage, rien n'est mis en place de manière systématique " .

" L'X fragile "

Un autre exemple - celui du syndrome dit de l'X fragile - vient également illustrer de manière exemplaire les difficultés éthiques et le hiatus qui peut ici exister entre la découverte scientifique fondamentale et son utilisation généralisée en médecine. Plus que " d'X fragile ", sans doute conviendrait-il de parler de retard mental lié à la fragilité du chromosome X. Ce syndrome associe un tableau clinique caractérisé par une altération profonde des facultés

intellectuelles à certaines caractéristiques chromosomiques. Longtemps considéré comme une entité mystérieuse dont la transmission héréditaire semblait répondre à des règles quelque peu atypiques, le syndrome de " l'X fragile " a, depuis peu, rejoint la liste des affections génétiques dont on connaît l'origine moléculaire (L'INSERM a organisé il y a peu de temps, en Alsace, un important colloque sur les retards mentaux liés au chromosome X, Renseignements : professeur Jean-Louis Mandel, INSERM unité 184, CNRS-LGME.). Cette découverte (le Monde des 17-18 février et 25 mai) est pour beaucoup le fruit du travail d'une équipe de généticiens et de biologistes français dirigée par le professeur Jean-Louis Mandel (INSERM, université de Strasbourg). Cette équipe a notamment élucidé les mécanismes complexes de transmission et permis - là encore - de proposer une méthode de dépistage anténatale de l'affection.

On dispose ainsi dès maintenant d'un procédé permettant de déterminer l'existence chez un individu donné d'une pré-mutation ou d'une mutation complète du gène correspondant à ce syndrome. Or la maladie n'apparaît dans le sexe masculin que dans le cas d'une mutation complète; en cas de pré-mutation seuls les petits-enfants pourront être atteints. Dans le sexe féminin, la situation est un peu plus complexe encore car la présence de la mutation complète peut, soit correspondre à une situation normale, soit au contraire à l'existence de futures anomalies importantes de l'intellect. En d'autres termes, chez une femme enceinte et connue pour être vectrice potentielle de la tare génétique, le diagnostic prénatal soulèvera une série de questions difficiles autant qu'inédites.

Quelle conduite tenir, par exemple, dans le cas d'un fœtus masculin porteur de la pré-mutation pour lequel l'expression de la maladie ne concernera que sa descendance ? Quelle attitude adopter vis-à-vis d'un fœtus féminin porteur de la mutation pour lequel on n'a aucune certitude quant à l'avenir intellectuel ? Au-delà de ces questions, il faut imaginer la somme des problèmes que posera l'identification d'un " X fragile " dans une famille, l'enquête génétique devant en toute logique permettre de déterminer quels sont les autres porteurs "muets " de l'anomalie, quelles sont les femmes vectrices et quand proposer un diagnostic prénatal.

Interruptions de grossesse

" Je pense qu'il faudra dans un premier temps lancer des expériences pilotes dans certaines régions, explique le professeur Jean-Louis Mandel. Mais il faudra également former des médecins intéressés par ce sujet, qui seront chargés de mettre en oeuvre auprès des familles concernées un conseil génétique. Il s'agit là d'un acte très délicat qui réclame du temps, une bonne compréhension de la génétique et une très bonne approche des familles. Il ne faut pas non plus oublier que le conseil génétique a aussi comme fonction de rassurer ceux qui croyaient être en situation de transmettre la maladie alors que ce n'est pas le cas. "

La possibilité de dépister un retard d'origine mentale n'ira pas non plus sans mal au plan collectif. Selon des statistiques australiennes, dix pour cent des retards mentaux observés dans la population générale correspondent à des " X fragiles " et la proportion de retards mentaux dans la population générale est par ailleurs estimée à environ deux pour cent. On situe d'autre part à 1 000 francs le coût unitaire des tests de dépistage génétique. En France, ces derniers sont jusqu'à présent réalisés à Strasbourg grâce à des crédits de recherche et avec l'aide financière indirecte de la Caisse nationale d'assurance maladie.

Il ne s'agit toutefois là que d'un montage temporaire et tout reste à faire pour organiser la diffusion d'un dépistage dont la prise en charge par la collectivité risque fort de se heurter à différents obstacles, financiers ou non. Osera-t-on par exemple lancer dans ce domaine des études " coût-bénéfice " qui pourront inmanquablement être perçues comme cherchant à organiser pour des raisons économiques l'élimination des porteurs de cette anomalie génétique ? Et quelle attitude adoptera-t-on face aux familles porteuses de l'anomalie et qui,

comme c'est le cas en Australie, ayant des facultés intellectuelles très réduites sont incapables de comprendre ceux qui cherchent à leur prodiguer un conseil génétique ?

Tous ces problèmes éthiques, exemplaires dans le cas de l'" X fragile ", surviendront inmanquablement dès lors que l'on avancera dans la construction de la très grande bibliothèque des gènes humains. Ils se poseront avec d'autant plus d'acuité que - comme c'est encore malheureusement très souvent le cas - l'identification de l'origine moléculaire de l'affection ne coïncide nullement avec la découverte d'une thérapeutique efficace et renvoie à tout coup vers la problématique de l'interruption de grossesse. Mais ils se poseront aussi sous une autre forme lorsque l'affection est soit curable, soit jugée peu handicapante.

Ces difficultés à venir sauraient-elles être de nature à interrompre l'énorme et prodigieux travail de cartographie en cours ? Sans doute pas. Elles imposent néanmoins que les enjeux soient clairement exposés et que, comme l'a fort justement souligné Baroness Warnock - l'une des principales autorités éthiques britanniques - en clôture de la réunion de Londres, des mesures soient prises pour que la loi protège au plus vite l'individu contre ce qui pourrait rapidement apparaître comme une forme moderne et perverse de colonisation du génome humain.