

« TESTS GENETIQUES : JUSQU'OU CHERCHER A SAVOIR
SI L'ON RISQUE D'ETRE MALADE ? »

CAFE DU GENE DE BOUSSY-SAINT-ANTOINE – 6 OCTOBRE 2009

Organisés par Genopole, les Cafés du gène sont une occasion pour le public de dialoguer en direct avec des spécialistes. Le thème retenu pour le Café du gène du 6 octobre 2009, qui a eu lieu à Boussy-Saint-Antoine, était « *Tests génétiques : jusqu'ou chercher à savoir si l'on risque d'être malade ?* ». Les participants sont venus nombreux faire part de leurs préoccupations à l'égard de la médecine prédictive et poser leurs questions à Pierre Tambourin, Directeur Général de Genopole, Anne Fagot-Largeault, Professeur au Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, et Elsa Supiot, Doctorante au Centre de Recherche en Droit des Sciences et des Techniques, Université Paris I.

La médecine prédictive : espoirs et dérives

Comme l'a rappelé Paul de Brem, journaliste scientifique, la médecine prédictive évalue le risque pour un patient de développer un jour une maladie, parfois des décennies après la réalisation d'un test génétique. Pour de nombreuses affections, comme le diabète ou la maladie de Parkinson, il devient théoriquement possible d'adapter son hygiène de vie, voire de recevoir un traitement préventif destiné à ralentir ou empêcher l'apparition des symptômes. Paul de Brem salue l'espoir suscité par ces découvertes, mais souligne les risques de dérives. « *Lorsqu'on trouve sur Internet des sites comme www.23andme.com qui proposent pour une somme modique de réaliser votre profil génétique et d'évaluer vos risques vis-à-vis d'une centaine de maladies, à partir d'un simple prélèvement de salive, on peut légitimement s'inquiéter de la fiabilité de ces tests* », remarque l'animateur. « *Qui aura accès aux résultats ? Comment seront-ils annoncés ? Comment les interpréter, en dehors de tout avis médical ? Que faire, que dire si d'autres membres de la famille sont concernés ?* » s'interroge Paul de Brem.

Des sites Internet, à l'étranger, proposent de fournir la liste des affections auxquelles on serait prédisposé. « *L'un de ces sites suggère même d'offrir le kit en cadeau à des proches, n'est-ce pas malsain ?* », s'inquiète l'animateur. « *Et que faire du fatras d'informations qui va vous être remis ? Comment l'interpréter ?* » « *Les dérives de ces sites expliquent pourquoi notre pays encadre strictement ce genre d'activités* », explique Elsa Supiot. Il est facile de recourir à de tels sites, mais, attention, c'est illégal en

France. « *La personne qui va sur ces sites ne bénéficie d'aucune garantie de qualité. Elle n'est pas certaine de recevoir la bonne information, encore moins de savoir l'interpréter.* »

La vie a besoin de quatre lettres

Pierre Tambourin rappelle que Genopole, parc scientifique dédié aux biotechnologies, est né des efforts des associations et de familles de patients atteints de maladies génétiques rares, pour accélérer le traitement de ces affections. « *Identifier les altérations du code génétique de ces patients nous donne l'espoir de leur proposer un jour des thérapies ciblées et efficaces* », précise Pierre Tambourin.

Des maladies se transmettent dans certaines familles depuis des générations. « *On sait aujourd'hui que ces affections proviennent d'une altération du système d'information de la cellule, la molécule d'ADN [acide désoxyribonucléique], altération malheureusement héréditaire* », explique le directeur de Genopole. La molécule d'ADN, présente dans toutes nos cellules, est composée de quatre lettres (A, T, G et C) qui se répètent des millions de fois selon un ordre très précis. « *Changez la position d'une seule lettre* », explique Pierre Tambourin, « *et vous courez le risque de déclencher une maladie susceptible de se transmettre ensuite à la descendance.* »

Deux types de tests...

Les tests génétiques actuels savent lire cet ADN et déterminer ainsi le « code barre » de chaque individu. Certains tests dits « de filiation » étudient les relations entre un enfant et sa famille. L'enfant descend-il bien de ses parents supposés ? « *En France, ces tests sont mis en œuvre uniquement sur décision d'un juge, dans le cadre du droit de la famille ou d'une enquête pénale* », précise Elsa Supiot. « *Heureusement* », commente Pierre Tambourin. « *Vous imaginez les situations dramatiques que devraient affronter certaines familles si ces tests venaient à être mis à libre disposition du public, comme c'est le cas dans certains pays. Les conséquences psychologiques seraient désastreuses !* »

Le deuxième type de tests génétiques a une portée médicale et vise à déceler une éventuelle mutation de l'ADN, évocatrice d'une maladie. « *La loi française prévoit que de tels tests soient utilisés uniquement sur prescription médicale* », explique Elsa Supiot. « *En effet, leur interprétation s'avère délicate* », remarque Pierre Tambourin. « *A titre d'exemple, il est facile de diagnostiquer la maladie de Duchenne par un simple test* »

génétique, puisque cette maladie est liée à la mutation d'un seul gène, mutation bien connue à l'heure actuelle. A contrario, comment interpréter les résultats d'un test prédictif, évaluant le risque pour un patient de devenir un jour obèse ? L'obésité n'est pas liée uniquement à l'hérédité. L'environnement joue un rôle important. » On saisit alors la nécessité du suivi médical...

... à manier avec précaution

Anne Fagot-Largeault, « *médecin et philosophe* », pose alors le problème de la confidentialité des résultats de ces tests. La loi prévoit actuellement que le secret médical prédomine sur l'information de la famille. Le choix de révéler ou non à sa famille l'existence d'une maladie à composante héréditaire est laissé au patient.

Anne Fagot-Largeault raconte une histoire vécue, celle d'une jeune femme de 25 ans sur le point de se marier. Ses parents apprennent à l'occasion d'un test génétique l'existence d'une maladie héréditaire dans leur famille, le syndrome de l'X fragile, qui se transmet par les femmes, et gardent l'information secrète. Puis cette jeune femme devient maman à son tour et son enfant présente tous les symptômes de la maladie : handicap mental, troubles du comportement... Enfin informés, la jeune femme et son mari, qui souhaitent d'autres enfants, décident de recourir à l'adoption. « *Qu'auraient dû faire les parents de la jeune femme ?* » demande Anne Fagot-Largeault. « *La question se pose aussi pour le médecin* », ajoute Pierre Tambourin.

La chorée de Huntington est une affection héréditaire incurable, d'évolution inexorable vers la démence puis la mort. Les premiers symptômes n'apparaissent généralement qu'à partir de 40 ou 50 ans. « *Dans cet exemple dramatique, que doit faire le médecin s'il suspecte l'existence de cette maladie dans une famille, sachant que, lors de l'annonce des résultats des tests génétiques, le choc psychologique est énorme et le risque de suicide réel pour les patients ?* » s'interroge Pierre Tambourin. Il n'existe en effet aucun traitement de cette affection.

Science et loi : un même combat ?

Le public s'interroge alors sur la notion même de norme. De quelle référence dispose-t-on pour identifier une mutation pathologique ? « *La question de la norme ne se pose que lorsqu'il y a maladie* », insiste Pierre Tambourin. Le génome dit « normal » correspond alors à celui des individus indemnes de cette maladie. Dans l'exemple de la

maladie de l'X fragile, les chercheurs observent dans tous les cas des différences entre les individus porteurs et le reste de la population. En l'absence de maladie, il existe de nombreuses variations dans le génome des individus, sans que l'on puisse définir de normalité. « *Nous sommes tous semblables, mais tous légèrement différents* », conclut le directeur de Genopole.

« *Quand et comment sont réalisés les tests génétiques utilisés en médecine prédictive ?* » demande l'un des participants. « *Dans la plupart des cas, il existe un historique familial, dans certaines formes de cancer du sein par exemple, qui incite un médecin généraliste à référer son patient à un généticien* », explique Elsa Supiot. Ce dernier décidera de l'intérêt de pratiquer un test génétique. Le test peut également être proposé directement par le médecin généraliste. Elsa Supiot insiste sur le fait que la législation française encadre les risques de dérive des tests génétiques. Les lois connues sous le nom de « lois de la bioéthique » sont régulièrement révisées afin de tenir compte de l'évolution très rapide des recherches. La prochaine révision devrait avoir lieu en 2010. Aujourd'hui, lors d'un diagnostic de maladie génétique, le médecin est tenu de respecter le secret médical ; il peut cependant inciter son patient à en parler avec sa famille, au cas où des apparentés voudraient vérifier s'ils sont porteurs de la mutation.

Entre inné et acquis

« *Nous disposons donc d'un capital génétique dès notre naissance* », note un participant. « *Devons-nous faire avec ?* » « *La réponse est... oui !* » s'amuse Anne Fagot-Largeault. « *Mais, heureusement, tout n'est pas joué dès la naissance. Le capital génétique ne fait pas tout.* » Pierre Tambourin prend l'exemple de vrais jumeaux, séparés très tôt et élevés chacun de son côté. « *Ils auront certes les yeux de la même couleur, mais n'obtiendront pas forcément les mêmes résultats scolaires et n'auront pas systématiquement les mêmes compétences sociales. Ils ne développeront pas non plus toujours les mêmes maladies. A génome égal, la différence se joue donc sur l'environnement.* »

Le public rebondit sur la question de l'autisme : « *Ne s'agit-il pas d'une affection héréditaire dont on a longtemps rejeté la responsabilité sur les parents ? Existe-t-il réellement un gène de l'autisme, comme on l'entend dire parfois ?* » « *Sans que l'on puisse parler de gène de l'autisme, l'hérédité joue effectivement un rôle dans la transmission de cette affection grave qui isole l'enfant de son environnement* », explique

Pierre Tambourin. « *On sait maintenant qu'un ensemble de gènes serait en cause, même si les chercheurs ignorent encore la part de l'environnement dans le déclenchement de la maladie. Il existerait de même une prédisposition héréditaire à l'anorexie. Auparavant, le corps médical rejetait toute la responsabilité sur les parents et les culpabilisait donc inutilement...* »

Les outils de la thérapie génique

« *Reconnaître la présence d'une anomalie génétique, c'est bien. La réparer, c'est mieux* », souligne un participant. « *A quand la réparation des gènes défectueux ?* » Selon Pierre Tambourin, les chercheurs ont déjà des pistes, pour les maladies où un seul gène est touché et où il est plus facile d'intervenir. « *On ajoute un gène normal à la cellule qui retrouve son fonctionnement habituel. Ça marche... en éprouvettes, sur les cultures de cellules.* » Que faire si un très grand nombre de cellules dysfonctionne ? Et surtout comment contrôler le placement du nouveau gène ? Ce dernier risque en effet de se fixer en n'importe quel endroit du génome et d'entraîner l'apparition de nouvelles anomalies, en modifiant le code génétique du patient.

« *Notre espoir réside dans ce que j'appelle la chirurgie génétique propre*, explique Pierre Tambourin. « *Nous développons actuellement des outils, des ciseaux moléculaires dits "intelligents", qui nous permettront d'intervenir directement à l'endroit souhaité, en enlevant le gène malade et en le remplaçant par un gène normal. C'est une technique que nous utilisons déjà avec succès chez la souris, en laboratoire. Nous recourons pour cela à des virus qui apportent le gène normal aux cellules de l'animal. Les nanotechnologies fourniront certainement un jour de nouveaux vecteurs, encore plus performants.* »

Le directeur de Genopole ne voit pas d'autre façon de soigner les quelque 6 000 maladies génétiques rares identifiées à l'heure actuelle. « *Impossible en effet de développer un traitement au cas par cas pour toutes ces affections* », explique-t-il.

Une médecine à deux vitesses

« *L'homme vivra-t-il un jour jusqu'à 150 ans comme on l'entend dire parfois ?* », demande un participant. « *Et pourquoi pas ?* », répond Pierre Tambourin. « *Il est indéniable que nous disposons d'outils de traitement et de prévention de plus en plus*

sophistiqués. L'allongement de la durée de vie est net et devrait continuer. Mais petit à petit ! »

Le public prend l'exemple de la leucémie : « *Quelles sont les perspectives de traitement dans cette maladie ?* » « *Le traitement de ce cancer est difficile* », reconnaît Pierre Tambourin. Avec les traitements actuels, on court le risque d'utiliser soit des molécules efficaces contre les cellules cancéreuses mais dangereuses pour le patient, soit des molécules plus sélectives avec un risque plus élevé de récives. Or, on sait que le déclenchement du cancer est lié au dérèglement de certains gènes dans les cellules. « *Un jour, d'ici 20 ou 30 ans peut-être, chaque tumeur fera l'objet d'une étude spécifique afin de réaliser son profil génétique* », prédit Pierre Tambourin. « *Les médecins seront ainsi en mesure de proposer un cocktail de traitements spécifique pour chaque tumeur. On étudiera également le profil génétique des malades afin d'évaluer leur sensibilité aux médicaments. Des traitements très coûteux de ce type ont déjà été développés.* »

En conclusion, Anne Fagot-Largeault, rejointe sur ce point par l'assistance, déplore le coût de tels traitements. « *Ne nous voilons pas la face : le système de santé actuel, basé sur l'égalité, est mis à mal. Nous nous orientons chaque jour davantage vers une médecine à deux vitesses. Tout le monde profitera-t-il de ces possibilités extraordinaires offertes par la science ?* »