

LA GÉNÉTIQUE EST-ELLE INHUMAINE ?

Entretien avec [Arnold Munnich](#), Propos recueillis par [Valeria Dragoni](#), [Marc-Olivier Padis](#), [Paul-Loup Weil-Dubuc](#)

Éditions Esprit | « [Esprit](#) »

2014/7 Juillet | pages 66 à 74

ISSN 0014-0759

ISBN 9791090270503

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-esprit-2014-7-page-66.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour Éditions Esprit.

© Éditions Esprit. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

La génétique est-elle inhumaine ?

Entretien avec Arnold Munnich*

Ne va point colportant le mal parmi les tiens ;
ne sois pas indifférent devant le sang de ton prochain.

Lévitique (19,16)

ESPRIT – *Utilisez-vous l'expression « médecine prédictive » ?*

Arnold MUNNICH – Jamais, ce n'est pas un terme que j'utilise dans mon activité professionnelle, ni avec mes collègues. Pour nous, c'est un mot vide de sens. Ici, dans le département de génétique médicale de l'hôpital universitaire Necker-Enfants malades, nous recevons chaque année vingt mille enfants atteints de maladies génétiques. Nous pourrions donc avoir l'occasion de recourir à ce terme. Pourtant, personne ne l'utilise jamais. Pourquoi ? D'abord, parce que prédire rime avec médire. La prédiction est une forme de malédiction. Nous ne nous autorisons pas à prédire l'avenir ; nous ne sommes ni devins ni diseuses de bonne aventure. Notre ambition est beaucoup plus modeste : c'est celle de nommer le mal, de dire à nos patients ce dont ils souffrent ! Pour vous donner la mesure de nos limites, sachez que parmi ces vingt mille enfants qui viennent nous voir chaque année, on ne peut nommer la maladie, en trouver la cause qu'une fois sur quatre. Alors, quand on n'est pas même en mesure de porter un diagnostic, comment s'autoriser à prédire l'avenir ? Comment dire ce qu'il nous réserve alors qu'on ne sait même pas ce qui se passe au juste ? Ce serait absurde.

* Fondateur et directeur du département de génétique de l'hôpital universitaire Necker-Enfants malades.

Et à supposer même qu'on puisse lever ce voile de mystère, un diagnostic ne dicte pas le pronostic. Un diagnostic, même précis, ne permet en rien de dire comment la maladie va évoluer. « Le doute, écrivait je crois Bachelard, c'est le tribut dû à l'espoir. » Je vois tant de couples brisés par des paroles meurtrières, prononcées à la sauvette dans un couloir... Des paroles donnant l'enfant pour perdu, pour condamné à brève échéance, comme on tire un coup de fusil à bout portant. Paroles inconsidérées, de surcroît démenties par la vie.

Ce serait une mauvaise farce, digne d'un piètre Diafoirus, si les conséquences n'étaient pas si graves. Comment continuer à vivre, à se projeter dans un avenir ainsi obscurci ? L'enfant dément souvent les sombres prédictions, il fait d'énormes progrès, il parvient à l'âge adulte mais sa famille, elle, est détruite. Dans une minorité de cas, la génétique donne, c'est vrai, la quasi-certitude d'une espérance de vie réduite. Mais le progrès médical va de l'avant. Beaucoup d'affections, jadis fatales, ont cessé d'être mortelles. Le malade ne guérit pas, mais il ne meurt plus : il vit avec une maladie chronique. Le progrès médical et la couverture sociale rendent possible la prise en compte des symptômes un par un, ils améliorent le pronostic sans nécessairement traiter la cause. Ce passage de maladies jadis mortelles à la chronicité est un bouleversement majeur en santé publique. Il faut donc être infiniment prudent avec nos interlocuteurs car le nombre de situations où l'on peut vraiment dire, en connaissance de cause, ce que l'avenir réserve est en réalité très faible. Je ne sais rien de plus difficile que cette parole de vérité et d'espérance. Parole experte et humaine à la fois, qui se doit d'être sincère mais aussi prudente, et d'ouvrir très largement le champ des possibles.

Quant à la hantise de transmettre une maladie à ses enfants, il ne s'agit pas non plus de « médecine prédictive ». La crainte, pas nécessairement fondée, est celle d'être le porteur qui s'ignore d'une maladie d'une particulière gravité chez les enfants à naître. Le grand réservoir de gènes de maladies, ce ne sont pas les malades. Ce sont les porteurs sains, et leur fréquence est stable, sauf pour ce qui concerne les maladies dites dominantes, résultant de l'effet d'un seul gène, et dont le nombre s'accroît à mesure que s'élève l'âge paternel à la naissance des enfants.

En France, ce dépistage des porteurs sains de maladies transmissibles, encore appelé dépistage préconceptionnel, a mauvaise réputation. Il est suspect d'eugénisme, mais il est plus courant aux

États-Unis ou en Israël, où tous les jeunes couples font un dépistage d'une vingtaine de maladies. Dans un pays de très grande mixité comme la France, les risques sont plus faibles, sauf pour les plus fréquentes des maladies comme la mucoviscidose, la myopathie, l'amyotrophie spinale...

Vous vous inquiétez de la responsabilité de la parole du médecin, dont les mots peuvent avoir un poids très lourd. Mais vous êtes aussi sans doute confronté à ce que le grand public a envie d'entendre, aux patients qui ont le sentiment que la médecine peut leur révéler leur avenir.

Je n'y suis pas moi-même confronté, puisque je suis pédiatre. Les parents qui consultent à Necker ne viennent pas pour ce type de demande : ils viennent avec un enfant vraiment malade dans les bras ! On entend davantage cette question dans la bouche d'adultes en pleine santé, obsédés par leur rêve prométhéen d'éternité. Pour eux, la génétique, c'est une sorte de boule de cristal. Ils nous demandent si elle pourrait leur prédire un risque de tomber malade, de développer un cancer, un diabète ou une maladie cardiovasculaire. De nombreuses études portent en effet sur l'identification de gènes dont la combinaison pourrait prédisposer aux maladies communes de l'adulte. Depuis l'ouverture du marché du séquençage du génome aux particuliers, et considérant les problèmes scientifiques comme résolus, des publicités proposent aujourd'hui ce mirage de la prédiction, qui frise l'abus de confiance, pour ne pas dire l'escroquerie.

C'est une imposture, évidemment, pour deux raisons majeures. D'abord, ces prédictions n'ont de valeur que collective, jamais individuelle. En étudiant une population, vous pouvez détecter, dans celle-ci, qu'un variant de l'ADN est associé à un accroissement du risque relatif de diabète ou d'infarctus. Mais cet accroissement du risque relatif est marginal, d'un facteur 1,1 ou 1,2 ! Que peut faire chacun d'entre nous d'un risque d'amplitude marginale et de nature collective ? Rien, bien entendu ! Cette information d'ordre collectif ne permet en rien de prédire quoi que ce soit de ce que l'avenir réserve à un individu. Tout au plus peut-on faire dire à ces études, qu'en population, et en dehors d'un contexte familial à risque, un variant d'ADN donné accroît la probabilité d'avoir un infarctus, un diabète ou un cancer du colon, d'un facteur multiplicatif faible. Il faut mettre en garde nos contemporains contre les faux prophètes de la science.

Ensuite, dans un domaine si complexe et si sensible à la fois, il faut se garder des malentendus. Il faut se garder de confondre le fantasme de la médecine prédictive avec la vraie bonne action de prévention qu'est la recherche d'une prédisposition chez un apparenté à risque, dans une famille éprouvée à plusieurs reprises (mort subite, accidents vasculaires itératifs, cancer du colon familial, cancer du sein). Je me garderai de parler dans ce cas de « malade imaginaire », car il s'agit d'un sujet à risque, à qui peut être proposée, s'il est porteur, une série de mesures préventives de nature à enrayer l'apparition de la maladie. C'est tout à fait différent !

La génétique et la singularité des patients

Peut-on dire qu'il y a de plus en plus de maladies dont on sait qu'elles sont génétiques ? Quels progrès nous ont amenés à découvrir ces maladies ? Est-ce le cas pour les études pangénomiques, par exemple ?

On ne peut pas dire qu'il y ait davantage de maladies génétiques aujourd'hui que jadis. En revanche, ce qui progresse de façon vertigineuse, grâce au séquençage du génome, c'est notre capacité à identifier l'origine génétique des maladies, surtout celles qui se manifestent au début de la vie : déficience intellectuelle, syndromes autistiques, épilepsie, maladies psychiatriques, malformations congénitales, surdité, cécité, polymalformations, maladies métaboliques...

Il y a une vingtaine d'années a été réalisé le premier séquençage du génome humain. Un programme réunissant une dizaine de pays à travers le monde, qui a constitué une prodigieuse avancée. Ce qui a mis des années et coûté des milliards de dollars est techniquement possible aujourd'hui en quelques heures et pour quelques milliers d'euros. Mais ce qui est techniquement possible est-il pour autant économiquement abordable, accessible à tous ? Certainement pas ! Parmi nos vingt mille malades annuels, moins de cinq mille bénéficient d'un diagnostic hospitalier. Cela signifie que pour près de quinze mille enfants par an, on ne peut pas même mettre un nom sur leur maladie. Pourtant, on pourrait probablement établir ce diagnostic, si on avait les moyens financiers de le faire. Aujourd'hui, dans notre institut, le séquençage de la partie codante du génome coûte 800 euros par individu (sans compter le personnel, le temps

machine et les frais d'infrastructure) et 1 500 euros dans le commerce. Cette prestation n'est pas prise en charge par la Sécurité sociale, elle n'est pas non plus du ressort de la recherche, dont la mission n'est pas de se substituer au système de soins. Il nous faut donc trouver 800 euros par individu, à multiplier par trois, parce qu'il faut comparer l'enfant avec ses parents. Donc 2 400 euros pour une analyse génétique. Et la vérité, c'est qu'on n'y arrive pas ! C'est un crève-cœur de ne pas pouvoir trouver de financement pour des parents qui ont perdu leur enfant, qui n'ont que des enfants malades. Ou qui n'en ont plus du tout et que guette le risque de récurrence à la prochaine grossesse.

Vous le voyez bien, le problème quotidien du généticien n'est pas celui de la médecine prédictive pour des « malades imaginaires », mais bien celui du financement du diagnostic pour les sujets malades ! Alors que l'hôpital le plus en pointe a atteint les limites de ses possibilités, et qu'une femme enceinte va devoir avorter au bénéfice du doute. Sans parler des frères et sœurs qu'il faut rassurer, des apparentés qu'il faut renseigner ; rassurer aussi. C'est cela la vérité !

Mettre un nom sur une maladie, je le sais bien, ce n'est pas la soigner, mais c'est la première étape du traitement : la nomination permet au sujet, aux familles, de surmonter par la pensée l'épreuve qui les frappe. Le diagnostic précis est toujours accueilli comme un soulagement, comme une délivrance, car les proches veulent savoir, comprendre, pour se représenter le mal, pour se défendre. L'autre grande leçon de cette nomination, c'est qu'aucun enfant ne naît semblable à son voisin. Chacun est différent. Vous retrouvez cette singularité du vivant, cette unicité du sujet, jusque et y compris dans sa maladie. Cette réalité de la médecine génétique résonne comme un écho à la maxime de Kant.

Je vous rassure, les bénéfices d'un diagnostic précis ne s'arrêtent pas à la seule nomination du mal. Celle-ci est un préalable, une condition nécessaire (mais pas suffisante) à la riposte thérapeutique. Comme les maladies que nous identifions, collectivement très nombreuses, sont individuellement très rares, l'essor des thérapeutiques nouvelles est subordonné à la reconnaissance de cas similaires. Comment localiser puis rassembler des patients similaires suivis par d'autres médecins, menant quelque part dans le monde des recherches thérapeutiques sur cette même maladie ?

Voilà, à mon sens, le véritable défi éthique : comment puis-je assurer à mes patients que ce qui est connu de la science a été

recherché chez eux ? Qu'il n'y a de « perte de chance » pour aucun d'entre eux ? Problème technique et économique ardu quand on sait qu'une maladie grave comme une déficience intellectuelle, un autisme, une épilepsie peut résulter de l'effet de plusieurs centaines de gènes connus et répertoriés par la science, mais non testés dans notre système de soins actuel.

Nous nous en sortirons par étapes. D'abord, en mettant en œuvre, dans les laboratoires hospitaliers spécialisés, de robustes méthodes de séquençage à haut débit pour tester les gènes responsables de maladies connues pour des milliers de malades. Les malades restés sans réponse entreront ensuite dans des protocoles de recherche. Mais il faut garder à l'esprit que la recherche n'a pas réponse à tout. Qu'on trouve une fois sur deux, même quand on met en œuvre d'énormes moyens financiers et humains. Car bien souvent, les variants de l'ADN sont d'interprétation très difficile chez un sujet malade. Si nous avons tant de mal à interpréter des données génétiques chez un malade, que dire alors des âneries, des catastrophes que pourraient causer ces mêmes données chez un sujet bien portant qui tomberait entre les mains de faux prophètes, de faux dévots de la médecine prédictive ! Les avocats s'en frottent les mains par avance.

Pour en revenir aux malades, que nul ne se prive, en tout cas, du droit qui leur est ouvert de solliciter un second avis médical dans un centre doté non seulement d'une robuste organisation hospitalière clinique et biologique, mais également d'une étroite articulation avec la recherche.

En vous disant tout cela, j'ai le sentiment de « tomber à côté », de répondre à vos questions sur la médecine prédictive, par une autre question... que vous ne m'avez pas posée.

En ce qui concerne les perspectives thérapeutiques, que peut-on dire de la thérapie génique ?

Le remplacement d'un gène malade par un gène normal, encore appelé thérapie génique, a connu quelques succès certains. Mais ils ne concernent qu'un nombre limité de cas où le gène-médicament peut atteindre l'organe malade. Ainsi, dans les maladies hémato-logiques ou immunologiques, la moelle osseuse peut être prélevée, corrigée au laboratoire puis réinjectée au sujet. Le champ d'appli-cation de cette approche est restreint par l'accessibilité de l'organe malade (très difficile pour le système nerveux) et la masse des cellules à corriger. Comme je vous l'ai déjà dit, en matière de

maladie génétique, le nombre des gènes en cause est immense et bien des cas sont uniques, à l'exception d'un petit nombre de maladies fréquentes (myopathie, mucoviscidose, amyotrophie spinale). Cela revient à dire que dans chaque cas, il faudra financer un essai clinique très coûteux. La médecine doit rester frugale, solidaire. On ne peut pas accepter une médecine à deux vitesses, qui sépare ceux qui peuvent payer pour leur santé de ceux qui ne le peuvent pas. Certains espéraient que le coût des thérapeutiques innovantes baisserait progressivement. Ce n'est malheureusement pas le cas. Mais il y a d'autres ripostes thérapeutiques que la thérapie génique, des ripostes parfois spectaculaires, dérivées de la connaissance du mécanisme des maladies, consistant à circonvenir l'obstacle, sans tenter à tout prix de remplacer le gène malade : régimes diététiques, nouveaux médicaments, médicaments requalifiés, greffes d'organes. Le gène est bien la cause de la maladie génétique mais son remplacement n'est pas, loin s'en faut, la seule riposte thérapeutique.

Les données et leurs interprétations

Peut-on parler du lien entre l'environnement et les gènes ? À quel point l'environnement influe-t-il sur les gènes ? Quel intérêt voyez-vous à l'épigénétique dans le diagnostic et dans l'action thérapeutique ?

On entend par « épigénétique » les modifications qui surviennent sur le brin d'ADN. Le brin d'ADN, comme un fil électrique, n'est pas nu. Il est enveloppé dans une gaine isolante qui s'appelle la chromatine. L'ADN est comme un ruban enroulé sur des balles, les protéines histones, les unes à côté des autres, et le tout est entouré de protéines. Quand ces protéines sont hermétiquement jointives, les gènes ne peuvent s'exprimer. De fait, ils ne s'expriment que lorsqu'ils sont « dénudés ». On peut dire que les gènes adoptent, selon les cas, une configuration « ouverte » ou « fermée ». Ces protéines sont très sensibles à l'environnement.

C'est en cela que consiste l'épigénétique : c'est la capacité d'un gène de prendre une configuration ouverte ou fermée, expressive ou silencieuse, selon que les protéines qui entourent ce gène sont jointives ou non. Des modifications de la structure de ces protéines peuvent modifier l'expression des gènes. Par exemple, deux jumeaux monozygotes, deux frères qui ont exactement la même constitution,

envoyés séparément dans deux familles d'accueil différentes, sous deux latitudes différentes, où ils grandiront avec des régimes alimentaires différents, n'exprimeront pas les mêmes gènes. C'est dire que la nutrition, par exemple, modifie l'expression des gènes, y compris le régime alimentaire des ascendants. Des descendants, par exemple, de personnes qui ont connu une famine pendant la Seconde Guerre mondiale, peuvent aujourd'hui avoir un plus grand risque d'obésité. Cette épidémie d'obésité chez les descendants de ces sujets s'explique par le fait que la famine a considérablement modifié la chromatine, qui est transmissible. Ce qui veut dire d'ailleurs qu'au plan nutritionnel, il y a une certaine hérédité des caractères acquis. On a encore l'exemple des portées de souriceaux jumeaux qui n'expriment pas les mêmes gènes selon qu'ils sont nourris par leur mère ou sevrés. Il y a donc des arguments pour penser que l'environnement influence l'expression des gènes normaux, mais il faut encore en apporter des preuves irréfutables, dans les maladies psychiques en particulier.

En quoi le développement de la génétique change-t-il le rapport médecin/malade ? Et pour la solidarité collective, notamment le « pacte assurantiel » ? Le développement des tests génétiques va-t-il conduire les assureurs à une sélection des risques ?

Toute consultation médicale commence par le récit des antécédents du sujet, de sa famille. La généalogie, c'est déjà un peu de la génétique : « Y a-t-il des maladies dans la famille, quelle maladie, qui est atteint ? » Ces informations sont couvertes par le secret médical absolu, personne ne peut les réclamer. Quand un test génétique est réalisé, il n'est pas rare que les résultats soient remis sans explication par le laboratoire au médecin prescripteur. Quand il ne sait pas l'interpréter, il remet souvent le document au patient, qui ne le comprend pas davantage. Il s'ensuit l'angoisse, le recours à Google et à la toile, qui ne font que majorer la peur et l'incompréhension.

Les choses s'aggravent avec le séquençage du génome, qui déverse une masse d'informations cabalistiques qu'il faut être expert pour interpréter. Ces patients sont donc exposés brutalement à une masse d'informations d'interprétation incertaine (« prédisposition à telle maladie ») et de pertinence discutable. Un de mes collègues américains a été assez imprudent pour séquencer son propre génome. Il a découvert qu'il était porteur d'une maladie génétique rare et mortelle, la leucodystrophie. D'après son test, il ne devrait

pas être en vie ! Il est évident que nous sommes confrontés à une augmentation massive de données que peu d'entre nous sont capables d'interpréter. Le risque est donc celui d'exposer le sujet à des informations non filtrées, non décodées qui peuvent faire beaucoup de mal de façon totalement infondée. Voilà ce que nous réserve la « médecine prédictive ». Vous appelez cela une science humaine ? Je crains fort que cette médecine-là ne devienne inhumaine.

Je désapprouve ceux qui font commerce de la crédulité, de la détresse des hommes. Vous me permettez de citer ici l'Ecclesiaste (1,17-18) ? :

J'ai appliqué mon cœur à connaître la sagesse, et à connaître la sottise et la folie ; j'ai compris que cela aussi c'est la poursuite du vent. Car avec beaucoup de sagesse, on a beaucoup de chagrin, et celui qui augmente sa science augmente sa douleur.

Ce sera l'honneur de la médecine que de faire de la génétique un usage humain. Au fond, ce n'est pas l'essor de la technologie qui compte, ce qui compte c'est l'usage, humain ou inhumain, qui sera fait de ce savoir.

Propos recueillis par Valeria Dragoni,
Marc-Olivier Padis et Paul-Loup Weil-Dubuc