

UNE GÉNÉTICIENNE HUMANISTE

Aymé Ségolène

mai 2008, par serge cannasse

Médecin généticienne et épidémiologiste, Ségolène Aymé est directrice de recherche à l'INSERM, directrice d'Orphanet et membre du comité de suivi du Plan national Maladies rares. Elle a également des responsabilités internationales, notamment à l'OMS. Elle est donc particulièrement qualifiée pour répondre aux questions portant sur le diagnostic prénatal, les tests génétiques et d'une manière générale, les questions relatives à la génétique. Le lecteur constatera que ses avis vont à l'encontre de quelques idées reçues et qu'ils sont d'abord motivés par l'attention qu'elle porte aux gens, et particulièrement aux mères.

Le diagnostic prénatal favoriserait un risque eugénique en permettant l'élimination par interruption de grossesse d'enfants porteurs d'anomalies génétiques. Qu'en pensez vous ?

Inciter les gens à penser cela est choquant pour moi. Le diagnostic prénatal consiste effectivement à dépister une anomalie assez précocément, entre 12 et 22 semaines de grossesse, pour permettre éventuellement une interruption de celle-ci si le fœtus est atteint d'une anomalie d'une particulière gravité, incurable au moment du diagnostic, et si les parents le désirent. Je n'ai jamais, je dis bien jamais, rencontré de femmes ou de couples pour qui il ne s'agisse pas d'un acte grave, pour plusieurs raisons. La plupart du temps, l'enfant a été désiré et souvent attendu, la fertilité des couples ayant globalement diminué. Il est visible à l'échographie, il a une forme humaine, la femme ressent sa présence, il existe. Le risque lié au prélèvement de tissu foetal n'est pas négligeable : entre 1 et 3 % d'interruptions de grossesses, alors que l'enfant est probablement sain. On constate enfin que, lorsqu'une anomalie est détectée, un pourcentage significatif de parents décide de garder l'enfant.

Il est assez faible.

Non, cela dépend des anomalies. Pour la trisomie 21, la plus emblématique des maladies génétiques, c'est 3 %. Mais pour le syndrome de Turner, c'est la moitié et pour la mucoviscidose, environ 45 %.

Contrairement à ce que racontent ses détracteurs, le diagnostic prénatal a eu un effet nataliste. Il y a en effet deux cas de figures. Premier cas : le couple a un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une maladie héréditaire. Les maladies génétiques, au nombre de 2 500, touchent environ 1 % de la

population. Le diagnostic prénatal lui permet de prendre le risque d'une grossesse, parce que les lois de la génétique font qu'il a bien plus de chances d'avoir un enfant sans l'anomalie qu'avec. Ces couples font donc beaucoup plus d'enfants qu'autrefois.

Deuxième cas de figure, le plus fréquent, l'anomalie génétique survient chez l'enfant d'un couple qui n'avait pas de risque particulier : il s'agit d'un accident, d'une mutation. Elle est découverte par le dépistage systématique, le plus souvent par échographie. Sa gravité est variable, mais ces parents se retrouvent brutalement face à un drame imprévu. Le discours dominant prétend que le plus souvent, ils interrompent la grossesse, même pour une anomalie mineure. C'est absolument faux.

Il n'y a donc pas d'interruption « de confort », si j'ose m'exprimer ainsi. Jamais. Les gens veulent des enfants pour donner de l'amour, pour transmettre la vie. Le diagnostic d'anomalie génétique les place devant un choix : soit donner la vie à un enfant qui souffrira de sa maladie, soit ne pas lui donner la vie pour lui épargner cette souffrance. Il n'y a pas de bon choix. La décision est extrêmement difficile. J'affirme que la plupart du temps, interrompre la grossesse est un acte d'amour. Quand ça ne l'est pas, c'est parce qu'il y a eu une mauvaise pratique professionnelle.

C'est-à-dire ?

Les gens dépendent de l'information donnée par les professionnels. Pour que l'information soit correcte, il faut que ceux-ci en aient l'habitude, qu'ils sachent présenter l'information de manière nuancée, employer les bons mots. Le choix des mots est extrêmement important, ça ne s'improvise pas. La plupart des demandes d'interruption de grossesse injustifiées sont dues à un professionnel qui a donné le diagnostic avec des termes à éviter.

Il faut pouvoir donner les éléments de choix aux parents, par exemple, leur proposer de rencontrer le chirurgien ou le médecin qui s'occupera éventuellement de leur enfant s'ils décident de le garder, ou une famille ayant un enfant avec la même anomalie. Il faut impliquer les deux membres du couple, en parler avec les proches, les grands parents. En général, plus les gens sont éloignés, plus ils sont en faveur de « se débarrasser du problème. » Mais il faut donner aux parents le temps de se projeter dans l'avenir, de faire un choix qu'ils ne regretteront pas quelques mois ou quelques années plus tard.

Vous employez le mot enfant, et non fœtus ou embryon.

Oui, parce que la question de savoir où commence la vie n'a aucun sens. Il n'y a pas de définition biologique de l'enfant, ce sont les sociétés qui

décident de dire à quel moment une personne existe, c'est-à-dire à partir de quel moment cet être ne dépend plus de sa mère pour exister. Pour le bon sens populaire, c'est la naissance qui fait l'enfant. Dans certaines sociétés, c'est le fait de recevoir un nom. En tout cas, avant la naissance, le futur enfant appartient avant tout à sa mère : c'est un élément de son corps. Même s'il est important d'entendre le conjoint.

Que pensez vous de la décision prise récemment par la Cour de cassation de pouvoir donner un état civil à un enfant mort né, quelle qu'ait été la durée de la grossesse ?

La perte d'un enfant peut provoquer un vrai deuil, même si elle se produit tôt dans la grossesse. Si l'inscription sur l'état civil permet à la mère de vivre pleinement ce deuil, d'honorer son mort, j'y suis favorable.

Juridiquement, cela signifie qu'un enfant n'est un vrai enfant que s'il fait l'objet d'un projet parental.

Je ne suis pas juriste. La décision de garder ou pas un enfant, de lui donner ou non un état civil s'il est décédé dépend du projet parental. Je suis en faveur de ce qui permet la reconnaissance de ce que vivent les parents. C'est l'échographie qui a changé les mentalités. Aujourd'hui, l'enfant in utero a un visage, un corps, un sexe. Malheureusement, la grossesse humaine ne se passe pas toujours bien, presque un pour cent des enfants meurent avant la naissance. Ces pertes sont sans doute vécues plus douloureusement qu'autrefois.

Etes vous en faveur d'un diagnostic prénatal systématique de toutes les anomalies génétiques ?

Oui, s'il s'agit d'anomalies provoquant des pathologies sévères, que les tests donnent des résultats parfaitement fiables et que l'annonce du diagnostic est accompagnée correctement, permettant à la mère de prendre la décision qui compte pour elle et non pour des raisons idéologiques ou confessionnelles imposées par d'autres, que ce soit pour interrompre la grossesse ou non.

Et pour des anomalies prédisposant à des pathologies et non les provoquant à coup sûr, comme les facteurs de risque cardiovasculaire ?

Dans l'immense majorité des pathologies humaines, la génétique ne joue qu'un tout petit rôle. Le facteur vraiment causal est environnemental. Pour les pathologies cardiovasculaires, la contribution génétique existe, mais elle n'est rien à côté du tabac, de l'alimentation, de l'alcool et de l'exercice physique, même si nous ne sommes pas tous égaux pour les effets de

chacun de ces facteurs. C'est la sagesse populaire qui a raison : l'important est de mener une vie saine, d'aimer et d'être aimé, d'éviter le stress, etc.

Qu'ils soient pratiqués en prénatal ou à l'âge adulte, je pense qu'il ne faut autoriser la commercialisation des tests génétiques que s'il existe des preuves sur les effets de ces gènes, que ces effets soient quantifiables et que l'utilité clinique et sociale de ces tests soit établie par des agences compétentes. Il y aura toujours des gens pour faire pratiquer des tests à l'étranger, mais ils ne seront qu'une minorité.

Il faut bien avouer que ce sont les chercheurs qui ont fait croire que la médecine de demain serait entièrement basée sur la génétique et qu'à la limite, tout le monde se ferait tester à un moment donné de sa vie. Cela vient de la révolution technologique des années 90, qui a entraîné l'industrialisation de la recherche et le besoin de financements importants. Par leurs discours, les chercheurs ont fait croire aux investisseurs qu'ils tenaient le jack pot !

La plupart des gènes liés à une maladie ne le sont que dans une population particulière. Ils ne le sont plus dans les autres populations. Ce qui est normal : toutes les populations sont en équilibre avec leur environnement, y compris leur génome. Cela veut dire qu'il y a actuellement des sommes colossales investies dans des études sur les gènes de prédisposition aux maladies communes qui n'ont aucun sens, parce qu'on ne peut pas transposer leurs résultats de la population étudiée à une autre. Tous les progrès scientifiques actuels en matière de génétique viennent des études sur les maladies rares, c'est-à-dire de maladies où une mutation d'un gène a un effet majeur, permettant de savoir à quoi il sert.

La génétique ne va t'elle pas permettre de prévoir les réponses individuelles aux médicaments ?

Oui, on pourra déterminer si le patient appartient à telle ou telle catégorie de réponse à telle classe de médicaments, mais cela n'a d'intérêt que pour des pathologies graves nécessitant des traitements coûteux ou dangereux. Je ne vois pas l'intérêt de savoir si le patient répond plus ou moins bien à l'aspirine ou au paracétamol.

Où en est la thérapie génique ?

On a cru pendant longtemps que la meilleure façon de réparer les effets d'un gène défectueux, c'était de le remplacer. Or ce qui compte, c'est l'expression de ce gène. On peut imaginer de multiples façons d'agir sur elle, y compris avec des produits classiques. On a découvert récemment dans la myopathie de Duchesne qu'il existait un antibiotique permettant de sauter l'étape

défectueuse de transcription d'un gène. La protéine obtenue n'est pas parfaite, mais elle fonctionne quand même. De même, on s'oriente vers la stimulation de gènes qui permettent de produire des protéines moins bien formées que la protéine normale, mais suffisante pour bloquer l'évolution de la maladie. On peut aussi imaginer d'activer la copie normale et non exprimée d'un gène défectueux.

Comme toujours en science, les choses sont beaucoup plus compliquées que prévu. On sait aujourd'hui qu'il n'y a pas que la structure du gène qui importe, mais aussi son expression, sa régulation, son environnement cellulaire (l'épigénétique). Actuellement, la recherche part dans beaucoup de directions sans que l'on sache ce que cela va donner. Cela peut profiter à d'autres secteurs, comme la pharmacologie, avec la recherche sur le transport des médicaments jusqu'aux gènes. Il faut néanmoins rester prudent : quand on touche trop à la nature, elle se venge rapidement, comme on l'a vu avec les enfants traités par thérapie génique et dont certains ont développé une leucémie, même s'ils en ont ultérieurement guéri.

Y a t'il une influence génétique sur les comportements ?

Oui, c'est certain. Mais cela ne veut pas dire que l'on puisse prévoir les comportements de quelqu'un à partir de sa carte génétique. Chaque caractéristique de personnalité est influencée par plusieurs dizaines de gènes. On peut analyser l'effet de chacun d'eux, mais nous sommes incapables de modéliser les effets de ce qu'ils font ensemble. De toute façon, même si on peut prévoir une tendance à être dépressif ou agressif, le facteur génétique pour l'expression de cette tendance ne contribue que pour 5 %, le reste tenant à l'environnement (l'éducation, les conditions sociales, etc).

Pour le public, la génétique rend les choses inéluctables, ce qui n'est pas le cas. Un bon exemple est la trisomie 21. Autrefois, les enfants atteints avaient une espérance de vie d'environ 20 ans. Aujourd'hui, elle est de 55 à 60 ans ; ils peuvent avoir une vie affective et sociale. Ce qui a changé, ce n'est pas qu'il y ait eu un progrès génétique ou médicamenteux, c'est que le regard sur eux et donc leur prise en charge a changé. C'est pareil pour l'autisme, dont il est certain que la cause est liée à une anomalie du développement cérébral en période anténatale, d'origine génétique (mais non héréditaire) dans bon nombre de cas. Ça n'empêche pas l'emploi des méthodes classiques de prise en charge qui donnent de bons résultats si elles sont faites correctement. Il n'y a d'ailleurs pas beaucoup d'interrogations éthiques sur l'exercice concret de la psychiatrie. Il y en a bien plus sur la génétique, alors que les pratiques sont extrêmement codifiées, très prudentes, et que la France a des lois de bioéthique parmi les meilleures au monde, y compris pour le diagnostic prénatal.

Les maladies rares

La notion de maladies rares est récente. Elle est née en France en 1995 avec la publication d'un rapport de l'Inserm sur les « médicaments orphelins ». Pendant un certain temps, ces maladies étaient d'ailleurs appelées « orphelines », expression qui se justifie lorsqu'elles ne bénéficient d'aucune réponse thérapeutique. Mais on préfère aujourd'hui parler de maladies rares, terme à la fois plus explicite et plus correct car certaines d'entre elles disposent de traitements efficaces.

Cela étant, la définition « maladie rare » s'applique à des pathologies et surtout à des niveaux de rareté très divers.

D'une façon générale, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur deux mille. Pour un pays comme la France, cela représente moins de trente mille personnes atteintes simultanément. C'est le cas, par exemple, de la drépanocytose (quinze mille malades dans l'Hexagone) ou encore de la mucoviscidose (entre cinq et six mille malades). Mais on trouve aussi des maladies beaucoup plus rares, telle la leucodystrophie, qui touche seulement quatre à cinq cents personnes en France, voire exceptionnelles comme le vieillissement précoce ou progéria qui ne dépasse pas la centaine de cas dans le monde !

On estime que ces maladies, prises dans leur ensemble, touchent environ 6 % de la population mondiale. Soit vingt-sept millions de Nord-Américains, autant d'Européens, dont trois à quatre millions dans notre pays !

À ce jour, on a identifié quelque 7 000 maladies rares, mais chaque semaine dans le monde, deux nouvelles pathologies sont décrites. 80 % de ces maladies sont d'origine génétique.

En France, une cinquantaine de maladies rares touche chacune quelques milliers de personnes, 500 autres en atteignent quelques centaines et des milliers de maladies ne concernent que quelques dizaines de personnes.

65 % des maladies rares sont graves et invalidantes. Le pronostic vital est en jeu dans près de la moitié des cas. Les maladies rares expliquent 35 % des décès avant un an, 10 % entre un et cinq ans et 12 % entre cinq et quinze ans.

Texte repris du bulletin de l' [Ordre national des médecins](#) de juin-juillet 2006

Orphanet

ORPHANET est un serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins en libre accès pour tous publics (malades et leur famille, professionnels de santé, chercheurs, associations, industriels). Son but est de concourir à l'amélioration de la prise en charge et du traitement des maladies rares, qu'elles soient d'origine génétique, auto-immune ou infectieuse, qu'il s'agisse de cancers rares ou de maladies sans diagnostic précis.

Orphanet est constitué d'une encyclopédie en ligne écrite par des experts européens et d'un répertoire des services à destination des malades et des professionnels. Ce répertoire inclut des informations sur les consultations spécialisées, les laboratoires de diagnostic, les projets de recherche en cours et les associations de malades. Sa page d'accueil autorise une navigation simple et agréable.

Orphanet est mené par un consortium de 35 pays européens coordonné par l'équipe française.

Orphanet

L'entretien est d'abord paru dans le numéro 9 du 3 avril 2008 du Concours médical (sauf l'encart sur les maladies rares).