

Transcription de la 517^e conférence de l'Université de tous les savoirs donnée le 14 janvier 2004

Arnold Munnich « L'impact de la génétique sur les thérapies »

Les maladies génétiques touchent 3 à 4 % des nouveaux nés, soit 30 000 nouveaux cas par an en France et près de 25 à 30 millions de citoyens européens. Considérées individuellement, chacune des 5 000 maladies génétiques recensées est rare puisqu'elle affecte un très faible nombre d'individus, mais considérées collectivement elles constituent un enjeu majeur de santé publique. Les enjeux de santé publique qui ont occupé dans l'immédiat après-guerre, la malnutrition, l'alcoolisme, la tuberculose, la mortalité liée aux infections périnatales, sont aujourd'hui éradiqués. Contrairement aux maladies infectieuses comme la variole ou la poliomyélite, les maladies génétiques ne pourront jamais disparaître car à chaque génération surviennent des mutations. Les individus porteurs sains de ces gènes modifiés constituent le grand réservoir des maladies génétiques. Les idéologies d'épuration qui sont absolument monstrueuses sont également absurdes dans la mesure où nous sommes tous potentiellement porteurs de gènes de maladies.

La génétique et l'étude du génome sont des sujets particulièrement à la mode ces dernières années conduisant à des progrès considérables. L'important est de savoir maintenant quel a été ou sera le bénéfice de cette accumulation de connaissances pour les patients.

Le premier bénéfice pour les enfants, pour les sujets, est l'accès à un diagnostic plus simple et plus rapide. Le diagnostic de la plupart des maladies génétiques, comme la myopathie, la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale, nécessitait il y a encore quelques années plusieurs jours d'hospitalisation pour réaliser une série d'explorations douloureuses, tels les biopsies, les électromyogrammes. Aujourd'hui, une simple prise de sang permet aux spécialistes de faire un diagnostic fiable et rapide pour les maladies monogéniques qui résultent de l'effet d'un seul gène ou de quelques gènes qui ont été identifiés.

Figure 1 : Quelle maladie ?

Maladie	Fréquence	Diagnostic classique	Test ADN
Myopathie	1/4 000	Biopsie musculaire	+
Mucoviscidose	1/2 500	Test de la sueur	+
Amyotrophie spinale	1/6 000	Biopsie musculaire, EMG	+
Hémochromatose	1/5 000	Biopsie du foie	+
Fragilité du chromosome X	1/5 000	Caryotype	+
Stienert	1/5 000	Biopsie musculaire, EMG	+
Huntington	1/10 000	Évolution clinique	+
Incontinentia P	1/10 000	Biopsie cutanée	+
Achondroplasie	1/10 000	Radios du fœtus	+

Malheureusement, un grand nombre de maladies dites génétiquement hétérogènes sont causées par une combinaison de dizaines ou centaines de gènes. Cette extraordinaire complexité rend très difficile l'identification des gènes responsables et plus encore le diagnostic.

Figure 2 : Une maladie, plusieurs gènes

Maladie	Gènes impliqués	Études familiales	Test ADN
---------	-----------------	-------------------	----------

Bourneville	2 gènes	+/-	+
Os de verre	2 gènes	+/-	+/-
Ataxie	> 10 gènes	+/-	+
Paraplégie	> 10 gènes	+/-	-
Déficit énergétique	> 100 gènes	+/-	+/-
Retard mental	> 100 gènes	+/-	+/-
Rétinopathies	> 100 gènes	+/-	-

L'identification des gènes responsables de chacune des 5 000 maladies génétique est un enjeu de la recherche théorique et un enjeu de santé publique car elle est indispensable au conseil génétique. La connaissance des gènes impliqués permet de prodiguer aux couples ayant déjà un ou plusieurs enfants atteint d'une maladie génétiquement hétérogène le conseil génétique et le diagnostic prénatal nécessaires pour éviter la récurrence.

Pour répondre au mieux à la complexité de ce sérieux problème de santé publique il faut coordonner les efforts des chercheurs et des cliniciens. L'organisation sanitaire et le partage des responsabilités et du travail entre les différents groupes de génétique hospitaliers à Paris et en province est nécessaire pour le typage des maladies génétiques.

L'organisation des différents acteurs n'est rien si elle ne s'accompagne pas d'une meilleure détermination des personnes ayant réellement besoin d'un test ADN. Il n'est en effet pas question de faire des examens génétiques à des porteurs sains n'ayant plus de projets d'enfants ou bien à des personnes potentiellement porteuses d'un gène mais qui ne tireront aucun bénéfice réel de l'identification du gène en cause. Au contraire, il est important d'identifier le gène lorsqu'un couple a perdu un, deux ou trois enfants d'une maladie génétiquement hétérogène et qu'il attend avec angoisse l'espoir d'avoir enfin un enfant bien portant.

Les associations de malades jouent un rôle capital aux côtés des pouvoirs publics et des chercheurs. Ainsi, le Téléthon qui est la vitrine médiatique de l'association française contre la myopathie a joué un rôle décisif dans la lutte contre les maladies génétiques par l'identification des gènes de ces maladies.

La recherche médicale permet d'identifier des gènes. Le transfert de ces connaissances scientifiques au bénéfice des familles dépend, quant à lui, du champ de la santé publique et à ce titre devrait être pris en charge financièrement par les structures hospitalières.

En matière de génétique, entre l'accumulation impressionnante des connaissances sur les causes de maladies et la faible quantité des thérapeutiques, il y a un espace pour la prévention. La prévention intervient par exemple dans le cas de familles dont plusieurs sujets ont développé par exemple un cancer du sein, un cancer du colon, une néoplasie endocrinienne ou une hémochromatose. Le diagnostic d'un risque génétique dans ces familles permet d'identifier les sujets à risque qu'il faudra suivre avec beaucoup d'attention. La prise en charge d'un sujet qui n'est pas encore symptomatique mais que l'on sait porteur du gène d'une maladie présente des bénéfices mais également des risques.

Les principaux bénéfices concernent les personnes atteintes d'une maladie génétique à début tardif ou d'évolution variable dont on pourra anticiper l'évolution. Dans le cas de l'hypertension artérielle par exemple, il sera possible de prendre en charge le patient dès l'apparition des premiers symptômes. Dans le cas de maladies pour lesquelles nous ne disposons pas encore de traitement comme un risque de surdité, une rétinite pigmentaire ou la Chorée de Huntington dont les symptômes apparaissent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, il sera possible d'orienter la scolarité ou la formation professionnelle de ce jeune homme ou de cette jeune fille.

La question se pose, dans le cas où la connaissance n'apporte pas de bénéfice thérapeutique, de déterminer qui au juste veut savoir. S'agit-il de l'enfant ou bien de ses parents ? Il faut identifier la demande sans l'anticiper et déterminer les intérêts divergents qui peuvent habiter les uns et les autres. Avant de faire une prise de sang qui demande cinq minutes il faut parfois une, deux ou trois consultations pour décider si le sujet souhaite réellement bénéficier du test. Ainsi, dans le cas de la Chorée de Huntington il n'y a que 18 % des sujets qui viennent en consultations qui à l'issue des entretiens maintiennent leur souhait d'un test pré-symptomatique. Si être un généticien signifie faire des prouesses scientifiques, il s'agit également de réfléchir à l'impact de notre connaissance, de nos savoirs sur la qualité de vie de nos contemporains. Dans bien des cas, prédire signifie médire et pas guérir. De plus, le fait d'être porteur du gène d'une maladie ne signifie pas *ipso facto* que cette dernière va s'exprimer. Une autre raison d'être prudent et d'utiliser ces tests avec infiniment de circonspection.

L'usage que notre société va faire de ces tests reste encore une inconnue. Les généticiens devront peut-être un jour rendre des comptes à des mutuelles d'assurance maladie, à des caisses d'assurance maladies, à des sociétés de recrutement. Que deviendra le secret médical lorsque le fait d'être diabétique, hypertendu ou le risque de développer un Alzheimer ou un Parkinson sera considéré comme incompatible avec l'exercice d'une activité professionnelle par une entreprise ? Lorsque la connaissance n'apporte pas un traitement de nature à guérir la maladie la prudence doit rester de mise.

La prévention prénatale et préimplantatoire intervient dans le cas de familles perdant plusieurs enfants âgés de quelques jours à quelques mois de la même maladie. Si le diagnostic est précis, si la demande est justifiée, la loi autorise des centres de référence avec des experts de la génétique obstétrique et de la génétique à procéder à l'interruption médicale de grossesse pour des fœtus atteints d'affection d'une particulière gravité. Il ne s'agit pas d'une victoire de la génétique mais d'un moindre mal pour éviter aux couples de subir un nouveau deuil.

Le diagnostic génétique préimplantatoire consiste en une fécondation *in vitro* de gamètes d'un couple à fort risque de donner naissance à un enfant atteint. Après la fécondation, une cellule est prélevée de l'embryon pour faire le test. À la suite de ce diagnostic prénatal ultra précoce, seuls les embryons indemnes de la maladie sont transférés dans l'utérus maternel. Contrairement au diagnostic prénatal, les mères n'ont donc pas à subir l'épreuve d'une nouvelle interruption médicale de grossesse. Le taux de réussite d'une telle procédure est très faible, environ 20%, et uniquement 30% des couples optent pour des grossesses naturelles à l'issue des consultations d'information. La France est le dernier pays européen à avoir autorisé les diagnostics préimplantatoires et ce dans deux services : Un centre réunissant l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris et l'Hôpital Antoine Bécélère à Clamart et un centre à Strasbourg. Les membres de ces centres sont à l'écoute des couples pour leur proposer toutes les stratégies, une meilleure compréhension des possibilités en rendant la médecine génétique plus humaine.

Les avancées scientifiques permettant les diagnostics génétiques constituent une source majeure de problèmes éthiques pour demain. Entre le scientifiquement possible et l'éthiquement souhaitable il y a un monde. Il appartiendra à notre génération et à la suivante de déterminer les bonnes indications et le bon usage que collectivement nous ferons de ces progrès.

Les risques de dérives sont nombreux, notamment le diagnostic de complaisance du sexe et la généralisation des diagnostics génétiques sur cellules fœtales circulant dans le sang maternel, comme cela est déjà le cas dans les pays anglo-saxons. Il ne faudrait pas qu'au motif d'une stérilité dans le couple la fécondation *in vitro* soit assortie de diagnostics préimplantatoires pour des affections qui ne sont pas d'une particulière gravité voire totalement bénignes. Ces débats, notamment dans le cas des cancers non génétiques, ont fait la une des médias à la fin

de l'année 2003. Il était alors question d'autoriser les tests de compatibilité HLA pour le futur frère ou sœur d'un enfant atteint de cancer par exemple dans la maladie de Fanconi. Cet enfant serait accueilli comme le messie par ses parents car non seulement il serait sain mais il permettrait également à son aîné de guérir. Cependant, si le législateur a donné un accord pour l'extension du diagnostic génétique préimplantatoire au typage HLA dans certaines indications de particulière gravité, il s'agit uniquement des cas de cancers génétiques et pas des leucémies. Nous devons rester vigilant car nous ne basculerons pas dans l'horreur du jour au lendemain et chaque citoyen doit mesurer la responsabilité qui pèse sur les généticiens et sur l'ensemble de la société car nous sommes les garants du meilleur usage possible de ces pratiques.

Le séquençage du génome humain, l'identification et le clonage des gènes responsables de maladies ont donné de nombreux espoirs pour le développement de thérapeutiques. Avant d'envisager la thérapie génique pour après-demain, il faut nous rendre à l'évidence que les thérapies d'aujourd'hui et de demain, si elles sont bien dérivées des connaissances du génome, restent des thérapies tout à fait traditionnelles. Les généticiens travaillent non pas déjà à guérir les 30 000 enfants malades qui viennent au monde chaque année, mais à mettre en place des tests permettant de reconnaître les enfants qui seraient susceptibles d'être guéris. En l'état actuel des connaissances et des traitements, il y a entre 1 et 10 % des maladies génétiques qui peuvent être curables par des traitements traditionnels. Nous allons présenter cinq stratégies thérapeutiques actuellement utilisées, avant d'aborder la thérapie génétique et enfin terminer par la pharmacologie traditionnelle qui reste à ce jour le plus grand espoir des malades.

Un petit nombre de maladies génétiques du métabolisme sont curables par un régime ou bien par des vitamines. Ces traitements font l'effet de véritables miracles. Il est difficile de rendre compte de l'impression ressentie par les soignants lorsqu'un enfant qui était donné pour mort se remet à marcher, que ses symptômes disparaissent et qu'il est guéri, comme cela m'est arrivé. Les doses de vitamines impliquées sont bien évidemment pharmacologiques et dépassent largement les comprimés utilisés par les étudiants pour affronter plus sereinement les examens. De même, si un enfant sur 200 subit un retard mental il est possible pour quelques uns d'entre eux de guérir de ce handicap par l'apport de vitamines. Les spécialistes doivent pouvoir disposer de d'avantage de moyens pour identifier ceux parmi ces enfants qui seraient curables avec l'administration de ces médicaments.

Figure 3 : Maladies métaboliques curables par les régimes diététiques

Hypoprotidiques	Phénylcétonurie, leucinoïse, hyperammoniémies
Hypolipidiques	Hypercholestérolémies
Hyperglucidiques	Anomalies de l'oxydation des acides gras

Figure 4 : Maladies métaboliques curables par les vitamines

Biotine (B8)	Déficit multiple des carboxylases
Pyridoxine (B6)	Homocystinurie
Cobalamine (B12)	Acidurie organique
Tocophérol (E)	Ataxie pseudo-Friedrich
Carnitine	Myopathie lipidique, cardiomyopathie
Quinone (CoQ ₁₀)	Ataxie, déficits énergétiques
Créatine	Retard mental

Les transplantations d'organes, de rein, de foie, de cœur, de moelle osseuse et même de systèmes nerveux, peuvent permettre à certains patients de retrouver une vie normale. Des

neurochirurgiens de Montpellier ont récemment tenté une expérience sur un adolescent atteint de dystonie de torsion. Les principaux symptômes de cette maladie sont un recroquevillement des mains et des pieds ainsi qu'une torsion de la bouche. L'équipe de Philippe Cook s'est basée sur des expériences récentes pour guérir la maladie de Parkinson et ont implanté un pacemaker dans le noyau gros central. Les malades atteints de dystonie de torsion, de dystonie par déficit en penthoténate kinase, de la Chorée de Huntington ou de maladies mitochondriales ont une modification du noyau postéro-ventral du Globus Pallidum – ansa lenticularis, qui est responsable d'une perte du tonus. Le pacemaker introduit par les chirurgiens au niveau de l'abdomen et relié à une électrode dans le cerveau permet à ces adolescents de retrouver l'usage de leurs mains et de leurs pieds. Cet appareil coûte 7 500 euros et doit être changé tous les 5 ans. C'est peu pour rendre une vie normale à ces enfants.

Figure 5 : Transplantation d'organes/néo-organes

Rein	Polykystose, néphronophtisie, Alport
Foie	Déficit en α 1AT, atresie biliaire, maladies métaboliques
Cœur	CMO, malformations, déficits énergétiques
Moelle osseuse	Déficits immunitaires, maladies de surcharge
Système nerveux	Pace-maker cérébral

Les progrès de la génétique ont également permis de produire des protéines et des médicaments par génie génétique, évitant ainsi le prélèvement par exemple d'enzymes sur des cadavres. C'est le cas notamment du facteur VIII pour les hémophiles, de l'insuline pour les diabétiques et de l'hormone de croissance.

Des déficits enzymatiques, tels la maladie de Fabry, la maladie de Gaucher, la maladie de Pompe ou la maladie de Hurter, peuvent être guéris par des injections régulières des enzymes déficientes. Dans le cas de la maladie de Pompe il s'agit de remplacer les enzymes chargées de détruire les contenus des lysosomes, les poubelles des cellules. Les injections qui sauvent la vie aux malades ont lieu tous les quinze jours et coûtent 150 000 euros par an. Ce n'est rien face à la vie d'un enfant mais c'est beaucoup lorsqu'on considère l'ensemble des malades. Pour guérir cette myopathie avec une grande détresse cardiaque à un coût supportable par la société il faut mettre en concurrence les sociétés pharmaceutiques pour faire baisser les prix.

La thérapie génique est la voie d'avenir, j'en suis intimement convaincu. Cependant, il y a un fossé entre les espérances, les promesses et les résultats. De nombreux problèmes techniques ne sont pas résolus. Le choix du vecteur n'est pas fait. Il faut trouver le moins dangereux, le plus adapté à chaque cas. Toutes les maladies ne sont pas de bonnes cibles pour la thérapie génique. Les bébés bulles constituent le premier modèle d'expérimentation. Une fois le vecteur et la maladie choisis, il faut ensuite trouver de bons modèles animaux et ne pas négliger les risques. Les premiers essais aux États-Unis ont été des catastrophes puisqu'un jeune homme qui souffrait d'hyperammonie héréditaire est mort de l'administration de virus recombinant pour le gène de l'ETC. Les immunologistes de l'Hôpital Necker-Enfants malades déplorent quant à eux deux leucémies sur les sept premiers enfants traités par thérapie génique pour le déficit immunitaire. En effet, lorsque le virus portant le gène guérisseur est rentré dans le génome de la moelle osseuse il s'est inséré au niveau d'un gène du cancer qui s'est ainsi activé. Ces résultats nous incitent à retarder les prochains essais afin de mieux cibler les gènes dans le génome avant de généraliser les procédures de thérapie génique.

Nous ne pouvons que constater le fossé entre les connaissances extraordinaires de la génétique et l'arsenal relativement limité dont nous disposons. Nous ne pouvons donc pas miser tous nos efforts sur la thérapie génique et négliger la pharmacologie traditionnelle dont les résultats ne sont plus à prouver et dont nous allons donner quelques exemples.

Un chercheur canadien, Francis Glorieux, a étudié la maladie des os de verre. Les malades, tel le pianiste Petrucciani, font des dizaines voire des centaines de fractures par an pour les cas les plus graves. Le chercheur a observé qu'un médicament, les biphosphonates, inhibait la fonction ostéoclastique des os, leur capacité à se résorber eux-mêmes. Si les malades ne peuvent pas régénérer leurs os, il a pensé qu'il serait judicieux de les empêcher de les détruire. Il a réussi à consolider les os en tuant les cellules entourant les os et qui sont habituellement chargées de les détruire. En mourant elles constituent une gaine protectrice qui empêche les os de se briser. Ce médicament ne guérit pas la maladie mais permet de limiter ses symptômes.

De même, des généticiens ont eu l'idée d'utiliser un antibiotique, la gentamycine, pour lutter contre certaines formes de mucoviscidose. Cet antibiotique a la particularité d'agir au niveau des cellules pour favoriser la transcription de gènes en passant outre des signaux stop du code génétique. En ne tenant pas compte de ces signaux, il permet dans le cas qui nous intéresse la fabrication de protéines certes imparfaites mais qui permettent d'assurer une partie de leurs fonctions et ainsi de lutter contre les symptômes de certaines formes de mucoviscidose en limitant les effets.

Dans mon équipe, nous avons étudié le syndrome de Smith Magénis. Les enfants atteints par cette maladie ont une délétion d'une partie du chromosome 17 et présentent un retard mental, un retard du langage, de l'hyperactivité, de l'agressivité et de l'automutilation. Ils sont inscolarisables, ils mordent leurs frères et sœurs, leurs parents et eux-mêmes. De plus, ils présentent des troubles du sommeil qui les font dormir le jour et être éveillés la nuit. Leurs problèmes de sommeil et d'agressivité rendent la vie impossible à eux-mêmes et à leur famille. Les études en laboratoire ont permis de découvrir que leurs troubles du sommeil étaient dus à une inversion du rythme de sécrétion de l'hormone du sommeil, la mélatonine. La plupart de leurs symptômes étaient simplement dus au fait que leur entourage ne cessait de les réveiller lorsqu'ils avaient sommeil. Un traitement à base de bêtabloquant pour les empêcher d'avoir sommeil le jour et de mélatonine pour leur donner envie de dormir la nuit a permis de rétablir un cycle artificiel de veille/sommeil basé sur l'alternance jour/nuit. Les enfants ainsi traités ont perdu l'essentiel de leur agressivité ce qui a rendu possible leur scolarisation. Les familles ont également repris une vie normale.

Les progrès de la compréhension des mécanismes favorisent de nouvelles thérapeutiques qui ne sont pas nécessairement génétiques. Ce qui est important pour les malades, pour leurs familles ce n'est pas uniquement de trouver des remèdes mais déjà de savoir que des scientifiques travaillent et cherchent à comprendre les maladies incompréhensibles.

La science fait fi de tous les dogmatismes. Elle ignore les plans quadriennaux, les programmes de recherche, elle nous prend au dépourvu, nous réserve de mauvaises surprises. Raison de plus pour faire feu de tout bois et ne négliger aucune piste.

Les financements sont nécessaires mais pas suffisants. Comme Lavoisier le disait, « les découvertes ne se commandent pas ». Il ne suffit pas de financer une thématique pour que les résultats soient au rendez-vous. Ils viennent souvent des groupes les plus modestes, les plus petits comme ces neurochirurgiens qui s'attaquent à la dystonie de torsion.

La science est narquoise, impertinente et insolente. Elle brouille les cartes.

Enfin, « la science n'est pas bonne ou mauvaise » comme le dit Henri Atlan, elle est bonne et mauvaise à la fois. L'usage qui en est fait peut cependant menacer notre société : le mauvais usage des tests génétiques s'ils étaient généralisés, la généralisation de médicaments sans les

tests suffisants. La science va se poursuivre que vous le vouliez ou non, les chercheurs sont curieux et continueront leurs recherches en dépit des moratoires, des décisions, des ultimatums. Ce qui compte, et là où la communauté scientifique et les citoyens sont convoqués, c'est de faire en sorte que de cette science soit fait collectivement un bon usage et non un usage pervers. « Le meilleur des savants, le plus grand des savants, reçoit l'enfer en héritage. »