

## *L'essor du conseil génétique*

---

*Jacques-Michel Robert*

Avant de décrire ce qu'est devenu le conseil génétique aujourd'hui, avant de souligner ses impératifs techniques et ses implications psychologiques, il est bon de s'interroger sur ce qui l'a fait naître, en d'autres termes de se demander d'où viennent les médecins généticiens et à quoi ils servent.

Historiquement, ils ne sont certes pas nés sous la pression d'une idéologie. On connaît les désastres entraînés par la folie hitlérienne, nourrie de lectures complètement aberrantes, qui voulait distinguer une race supérieure seule capable de gouverner le monde et des races inférieures à éliminer ou à exploiter. Mais l'eugénisme a pris, prend parfois depuis d'autres visages, moins terrifiants mais plus hypocrites, plus dissimulés. A chaque instant de son activité professionnelle, un généticien doit pouvoir être questionné ou se questionner, et répondre : "non, je n'agis pas ainsi sous la pression d'un eugénisme quelconque".

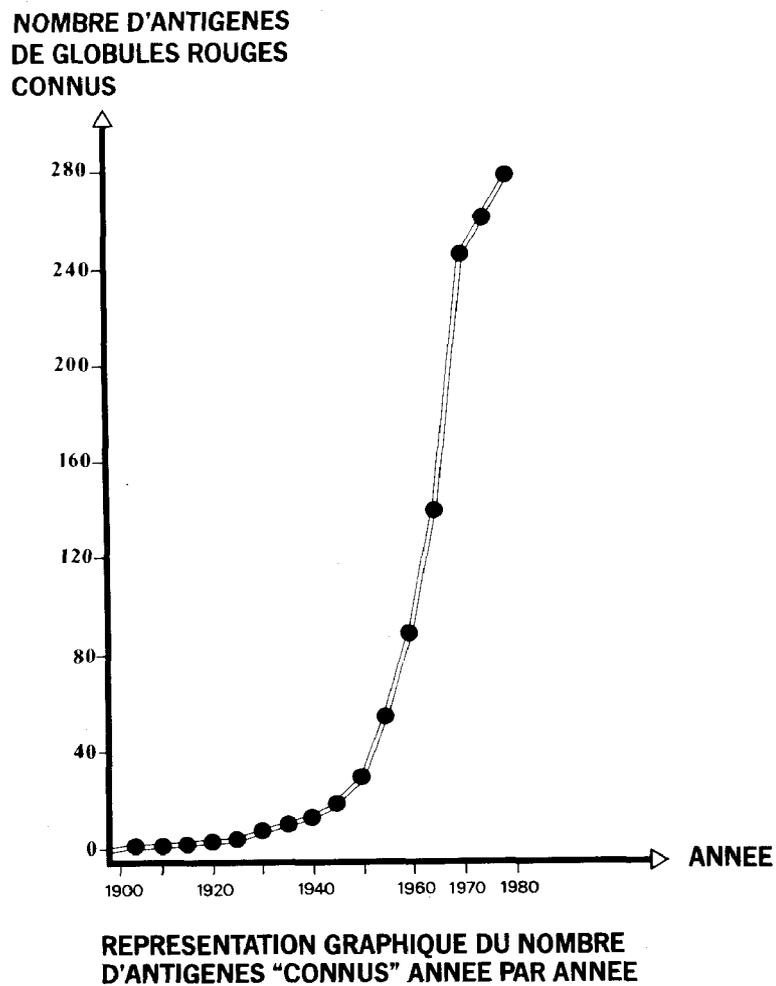
On nous dit quelquefois : "La génétique, n'est-ce pas l'art de faire de beaux enfants ?". Je réponds : "De quelle beauté parlez-vous ? Quels sont vos critères ?". Et je propose cette définition : "La génétique médicale s'intègre dans la médecine prédictive et préventive. Elle prédit, elle prévoit, elle prévient la venue au monde d'enfants très gravement handicapés. Elle peut offrir - dans des occasions de plus en plus nombreuses - à des familles déjà gravement touchées par la naissance ou les naissances d'enfants arriérés profonds ou aveugles ou sourds ou paralysés ou frappés d'une maladie qui les a tués ou va les tuer au cours de leur enfance, la possibilité de concevoir des enfants sans crainte. Ces couples peuvent espérer voir naître désormais à leur foyer des rejetons non frappés par les terribles handicaps ou de ces morts affreuses qu'ont connus un ou plusieurs de leurs aînés, plongeant leurs parents dans le drame, l'amertume, le désespoir.

La génétique médicale est née, évoluée, sous la pression de la demande de tels couples et, parfois, de leurs exigences, lorsqu'ils savent (et les médias leur en parlent souvent) que seuls les progrès de la biologie humaine peuvent apporter la solution à leur détresse.

En un quart de siècle, ces progrès ont été fantastiques. Songez qu'avant 1956 on ne savait même pas exactement combien notre espèce humaine a de chromosomes dans les noyaux de ses cellules ! Ces progrès n'auraient pas été sans les découvertes de la génétique fondamentale, la découverte notamment de la double-hélice d'ADN sur laquelle repose la biologie moléculaire tout entière. Et les généticiens médicaux ont suivi la piste de ces génies de la biologie que sont ou furent WATSON, CRICK, MONOD, JACOB, LWOFF, ARBER, et bien d'autres. Les généticiens médicaux ont recueilli mois après mois, semaine après

semaine les retombées extraordinaires dont bénéficient aujourd'hui médecines prédictive et préventive en matière de foetologie et de pédiatrie. Certes, dans la masse des travaux publiés, il leur a fallu et il leur faut trier ce qui leur est utile, de ce qui pourrait l'être un jour, et de ce qui n'a pas d'intérêt pour eux ni pour leurs malades. Permettez-moi de vous citer deux exemples de ces impasses, de ces fausses routes, que les médecins généticiens n'ont pas empruntées :

- la voie de la biochimie comparée : il y a une vingtaine d'années une voie de recherche pour



Extrait de : De la biologie à la culture  
Jacques Ruffié Ed. Flammarion, 1976

les maladies du système nerveux fut l'étude biochimique de la myéline de veau. Les chercheurs eurent de grandes quantités de myéline à leur disposition et la myéline de veau et la myéline de l'homme sont chimiquement assez proches. Les médecins ont été tenus à l'écart de cette recherche et les biochimistes purs n'ont rien trouvé du tout. Première fausse route qu'un peu de réflexion aurait suffi à éviter.

- deuxième fausse route, l'anthropologie pure, classique, non médicale. On a cru qu'en continuant à mesurer des crânes avec des compas, les tailles avec des toises, dans des populations déterminées, contemporaines ou fossiles, on pourrait faire avancer la génétique humaine. Or, c'est l'étude des groupes sanguins et des groupes tissulaires, et donc le travail de biologistes médecins, qui ont permis la plus belle percée en ce domaine, mettant à mal des "théories" dites génétiques qui par ailleurs comportaient ici ou là quelques relents de racisme et d'eugénisme.

Quelle fut donc la stratégie en France ? Elle fut de placer les unités de recherche, en l'occurrence les unités INSERM, sous l'autorité de médecins qualifiés, pour chercher, et les placer géographiquement, peut-on dire, à côté des unités d'hospitalisation. Celles-ci avaient en charge de repérer le mutant anormal malade, de prélever et d'étudier ses humeurs, d'effectuer des biopsies de tissus pour analyse, de donner à cultiver les cellules, de les conserver dans l'azote liquide pour les réveiller éventuellement, en bref de demander que le laboratoire qualifie la mutation de façon précise. Sans une qualification claire du défaut héréditaire, aucun conseil génétique n'est possible. Par ailleurs, la médecine interne tout entière a bénéficié de cette fructueuse collaboration entre généticiens cliniciens, généticiens chercheurs et spécialistes d'autres disciplines :

- Revenons à la myéline, à la myéline humaine cette fois : c'est l'étude des neurolipidoses, des mutations - causes de maladies dramatiques paralysant, aveuglant, détériorant de jeunes enfants avant de les tuer - qui a permis de comprendre le métabolisme de la myéline. A chaque marche d'escalier du catabolisme normal de notre myéline, agit une enzyme dont la synthèse est commandée par le message d'un couple de gènes parentaux. Et cette dégradation demande l'intervention d'une quinzaine de systèmes enzymatiques. Lorsqu'une mutation lèse un de ces systèmes, une neurolipidose d'une forme particulière va apparaître. Et ce sont des maladies très rares - connues sous le nom des médecins qui les avaient décrites depuis bien longtemps (maladie de Tay-Sachs, de Nieman Pick, de Gaucher, de Volmann, de Fabry pour ne citer qu'elles) - étudiées à l'échelle moléculaire, qui ont apporté la clé de la connaissance. Et du même coup, leur diagnostic prénatal, grâce à la biochimie bien sûr, est devenu possible et offert aux couples parentaux d'enfants malades.

- Deuxième exemple de collaboration fructueuse entre généticiens et biologistes chercheurs : celui de la physiologie et de la pathologie de l'hémostase et de la coagulation du sang qui comporte quatorze étapes principales. Douze sont sous le contrôle de douze couples de gènes différents, tous bien connus aujourd'hui. Le plus célèbre d'entre eux, celui du facteur antihémophilique VIII, ayant été récemment repéré, débobiné, analysé, triplet par triplet, sera dans un avenir raisonnable synthétisé par des bactéries esclaves, à l'abri des contaminations par le virus de l'hépatite ou celui du SIDA.

- Pour qualifier un mutant avant de donner un conseil génétique, l'étude chimique soigneuse n'a pas perdu ses droits. Elle est insuffisante aujourd'hui, dans de nombreux cas, mais elle reste indispensable.

Je suis moi-même de formation neurologique et je puis vous dire que le marteau à réflexes et la lampe de poche n'ont pas perdu droit de cité dans mon service.

- Parfois un couple apparemment normal consulte, très inquiet, alors que le malade de leur famille dont l'existence les inquiète n'est pas directement examinable par nous.

Je m'explique : pour des raisons psychologiques, liées parfois à la mentalité paysanne, il est arrivé que des adolescents handicapés mentaux vivent à la ferme et que leurs parents refusent qu'ils soient examinés à l'Hôpital. Nous ne pouvons pas faire effraction dans l'intimité de cette famille lointaine qui accepte ses enfants, dit-elle, "comme Dieu les lui a donnés". Et pourtant, il me faut un diagnostic ferme pour oser rassurer le couple consultant. Alors j'ai recours parfois à des subterfuges diplomatiques dont je vous avouerai deux exemples :

- La maladie de Lafora (récessive autosomique donc non liée au sexe alors que dans mon observation la maladie frappait deux frères). Par leur soeur, avec un appareil d'amateur et à l'occasion d'une fête de famille, j'ai pu filmer les malades secoués de myoclonies... J'ai pu rassurer la consultante après avoir vu le film et dire : "Madame, vos enfants n'auront pas la maladie de leurs oncles maternels, vous n'êtes pas porteuse".

- La maladie Mannosidose : deux frères encore étaient atteints de cette maladie, les parents ne voulaient pas les laisser examiner. C'est une infirmière qui a réussi à trouver le moyen de récupérer leurs urines de 24 heures, de les porter à l'Hôpital de Saint-Etienne et de les faire examiner et de faire le diagnostic d'une maladie rare. La femme était conductrice hétérozygote

mais son mari était d'une autre famille. Conclusion rassurante : "Vous aurez des enfants qui n'auront pas le terrible handicap de vos frères".

- L'étude clinique des produits d'avortement spontané ou des foetus malformés expulsés avant terme n'était presque jamais pratiquée par la génération médicale qui nous a précédés. Aujourd'hui s'est élaborée toute une séméiologie de l'oeuf anormal (l'oeuf clair évoque une trisomie 16, la môle embryonnée, une triploïdie), une séméiologie clinique du foetus anormal (l'hygroma cervical évoque le syndrome de Turner létal). C'est un progrès clinique considérable, à peu de frais (tout juste ceux entraînés pour de bonnes photographies). La description d'un nouveau-né polymalformé vivant ou mort (et dans ce cas, l'autopsie doit être pratiquée par un médecin entraîné à la foetopathologie) est devenue de plus en plus codifiée, donc précise. Sous l'impulsion d'équipes, telle que celle à Marseille de Ségolène AYME, est née la syndromologie. A partir du recueil des données de la littérature, l'ordinateur propose un, deux, au maximum trois diagnostics possibles et renvoie à des articles ou livres publiés.

Nous avons créé à Lyon, il y a douze ans, le Club Européen de Génétique Médicale, club francophone qui compte aujourd'hui 140 membres venus de 50 universités d'Europe. Lors de nos réunions régulières, nous présentons l'iconographie des cas difficiles rencontrés lors de nos consultations, dans une rubrique qui pourrait s'intituler : "Avez-vous déjà vu un tel cas ?". "Qu'aurez-vous dit, qu'aurez-vous fait ?". Ces réunions sont une source permanente d'enrichissement non seulement de notre savoir technique, mais aussi de notre savoir-faire psychologique qui, lui, ne peut être informatisé, et je reviendrai sur ce point en conclusion.

L'étude clinique associée à de bonnes radiographies du squelette répond à bon nombre des demandes de conseil génétique en ce domaine. Le livre réédité régulièrement de mon ami Pierre MAROTEAUX, Pathologie osseuse de l'enfant, est toujours à portée de ma main. Mais aujourd'hui en ce domaine comme en d'autres, il est impératif de faire appel à la biologie moléculaire. Le développement de l'enzymologie, l'utilisation des sondes moléculaires d'ADN dont il a été fait mention précédemment, nous ont amenés au coeur de la connaissance du produit du gène - unité qu'on peut comparer, parfois base pour base, triplet pour triplet, au produit-du-gène-normal. Là encore, la recherche clinique à partir de mutants pathologiques rares éclaire la physiologie.

Tout ceci demande une si grande accumulation de compétences diverses, un matériel si diversifié et coûteux, une documentation si vaste qu'il paraît difficile de les réunir en dehors des structures d'un centre hospitalier et universitaire. L'existence d'une consultation de conseil génétique en dehors de ce cadre n'est pas concevable, de mon point de vue.

Songez à la possibilité de pouvoir ainsi, à tout moment, bénéficier des conseils fondés sur l'expérience d'un dermatologiste très averti, par exemple : dans cette spécialité, une photographie tirée d'un atlas, même s'il est en couleurs, ne suffit pas. Il faut gratter, palper, biopser, examiner avec soin la totalité du revêtement cutané.

Un ophtalmologiste entraîné doit pouvoir vous donner la description soigneuse d'une cataracte ou d'un fond d'oeil.

Mon collaborateur et ami, le Professeur BOSCHETTI, a écrit un livre sur "Les surdités génétiques de l'enfant".

J'ai décompté le nombre des syndromes rapportés dans ce livre. Il y en a près de 400 ! 400 mutations sur des gènes probablement différents capables d'entraîner une surdité sévère ou totale, avec un risque généralement élevé de voir le handicap présent chez un frère ou une soeur à venir.

Le coeur d'un service de génétique, c'est son service de documentation doublé d'une bibliothèque à jour.

Imaginez qu'un syndrome rare décrit à une vingtaine d'exemplaires soit considéré comme toujours sporadique, non familial, accidentel et qu'en conséquence, le conseil génétique donné au couple parental après la naissance de ce malformé soit rassurant. Imaginons qu'une revue spécialisée signale une première famille où le soi-disant accident vient de se reproduire deux fois. L'hypothèse de l'accident s'estompe. Et l'hypothèse d'un syndrome génétique, héréditairement transmissible, doit être envisagée. Un généticien médical, conseiller en génétique, n'a pas le droit de ne pas savoir. Mieux vaut ne pas donner de conseil que de donner un conseil erroné.

J'en ai terminé avec le survol de ces impératifs de la technique liée à l'essor du conseil génétique. Mais je ne voudrais pas conclure sans revenir un instant sur les implications psychologiques de cette consultation. Le généticien, s'il se pose parfois en oracle, n'est pas un diseur de bonne ou mauvaise aventure. C'est un médecin, en contact quotidien avec des couples demandeurs, pour prendre ses responsabilités à propos d'un être qui n'existe pas ou qui existe à l'état embryo-foetal.

On est assez loin de ce que le Docteur Georges DUHAMEL qualifiait de "colloque singulier" ou d'autres,

la relation "médecin-malade". La rencontre implique au minimum l'entretien avec un couple, souvent avec son enfant anormal. Et derrière ce couple, il y a deux familles plus ou moins nombreuses, plus ou moins bien connues des consultants, en relations plus ou moins bonnes entre elles. Parfois des membres de cette famille, fixés sur la même inquiétude, ont déjà questionné le même généticien à l'insu les uns des autres. Faire allusion à ces visites serait violer le secret médical. Le temps consacré à la prise de la généalogie peut être long, excéder une heure. Mais on ne regrette pas ce premier contact qui permet aussi d'atténuer l'angoisse, d'apprécier les possibilités de compréhension dont il faudra tenir compte lors de l'explication.

En conclusion, lorsque je recherche des épithètes pour dépeindre ces consultants, je dis qu'ils sont toujours :

motivés, sincères, anxieux,  
parfois  
culpabilisés, fragilisés, résignés.

- . Motivés parce que volontaires. Ils ne sont jamais "convoqués", ce qui serait contraire à notre éthique ; le secret médical devant être absolu : nous ne sommes jamais censés savoir que tel ou tel membre de la famille est atteint. C'est au demandeur de décider celui-ci à se faire examiner. Les médecins de famille, les spécialistes nous aident beaucoup dans cette information.
- . Sincères. Certes les enfants adultérins existent mais on n'imagine guère une femme mentir sur la paternité biologique de son enfant alors qu'elle est en droit d'exiger de nous la vérité.
- . Anxieux. On doit tout faire pour ne pas augmenter

cette anxiété. L'époque du "conseil génétique asséné dans le corridor de la maternité" est révolue. Les obstétriciens nous font confiance pour toute explication relevant de notre domaine. L'exposé oral des conclusions doit être confirmé par une lettre écrite en termes simples, la même lettre pour le médecin-traitant et pour les consultants qu'il nous a adressés.

- . Culpabilisés : Les anciens mythes ont la peau dure. La syphilis héréditaire, les familles "de tarés", d'alcooliques, le "mélange des sangs", traducteur dans un certain public de l'incompatibilité Rhésus, tout cela demande encore à être démenti de temps à autre.
  
- . Fragilisés : L'enfant anormal est rarement la cause à lui seul d'une rupture du couple. Plus souvent, il précipite un divorce amorcé. Le cas des conductrices d'un gène récessif, lié à l'X (je pense à la myopathie de Duchenne, à l'hémophilie) est particulièrement dramatique. C'est un des domaines où sont attendus des progrès décisifs.
  
- . Enfin, des couples sont parfois résignés : plus importants seront les progrès, plus sera réduit le groupe des résignés. Nous devons désormais tout faire pour que ces cas sans espoir deviennent l'exception.

*Jacques-Michel ROBERT*  
*Professeur à la Faculté de Médecine*  
*Chef du service de Génétique à l'Hôtel-Dieu (Lyon)*