

## Tous pour un et un pour tous : la solidarité génétique est en marche

Dans les années 1980, l'UNESCO fut l'une des premières organisations à soutenir le projet du Génome humain. Trente ans plus tard, elle a reporté son soutien sur le projet du Variome humain, qui lui a succédé. Étant donné que 60 % de la population mondiale risque de subir, au cours de sa vie, une mutation génétique qui l'exposera à une maladie chronique – et souvent fatale –, et que les sociétés humaines deviennent beaucoup plus mobiles et multiculturelles, il est de l'intérêt bien compris de chacun d'entre nous de mettre en partage la masse croissante des informations et des données sur les maladies génétiques. Telle est précisément l'objectif du projet du Variome humain. Grâce à la création d'une série de bases de données internationales, un médecin cherchant à

**diagnostiquer une affection inhabituelle chez un patient pourra consulter tout le matériel de référence disponible, dans le monde entier, sur un simple clic de souris.**

Chaque année, environ sept millions de bébés présentent à la naissance des défauts génétiques graves et souvent mortels ; neuf sur dix de ces décès infantiles se produisent dans des pays en développement<sup>16</sup>. C'est en 1979 que fut découverte<sup>17</sup> la première variation génétique censée provoquer une maladie héréditaire ; aujourd'hui, nous savons qu'il se produit une telle mutation sur au moins 5 000 des 20 000 gènes humains<sup>18</sup>.

### Troubles génétiques invalidants

Sur les quelque 5 000 maladies génétiques découvertes jusqu'ici, les plus communes sont la fibrose kystique (ou mucoviscidose), la thalassémie et l'hémophilie<sup>19</sup>. Chez le patient souffrant de mucoviscidose, le mucus s'accumule dans les poumons, encombre les voies respiratoires et finit par provoquer une maladie pulmonaire. Selon l'OMS, 1 sur 2 000 à 3 000 nouveau-nés est touché dans l'Union européenne, comparé à environ 1 sur 3 500 aux États-Unis. Si les cas de mucoviscidose sont rares en Asie, il est vrai que cette maladie est gravement sous-diagnostiquée dans cette région. L'espérance de vie moyenne d'une personne souffrant de cette maladie est actuellement de 33,4 ans, mais nombre d'entre elles atteignent la cinquantaine, voire la soixantaine.

Chez les patients souffrant de thalassémie, le gène qui active la production d'hémoglobine est défectueux. L'hémoglobine est une protéine présente dans les globules rouges du sang. Comme elle transporte l'oxygène des poumons vers le reste du corps, le manque d'oxygène provoque chez le malade une sensation de fatigue et d'essoufflement. Les cas les plus sévères de thalassémie peuvent retarder la croissance et endommager certains organes, en occasionnant des maladies du foie ainsi que des insuffisances cardiaques. Les cas sévères peuvent exiger des transfusions régulières de sang. La thalassémie peut être guérie par une

transplantation de moelle osseuse, mais ce procédé est coûteux et rarement disponible. L'OMS indique que récemment un patient atteint de thalassémie a bien réagi à une thérapie génique.

Selon l'OMS, quelque 5 % de la population sont porteurs sains d'un gène de maladie de l'hémoglobine. Les deux principales en sont la thalassémie et la drépanocytose, qui entraîne l'anémie. Ces cas sont surtout fréquents aux tropiques, encore que les populations migrantes les aient propagés à



Photo: Wikipedia



Le prince russe Alexis Nikolaïevitch souffrait d'hémophilie, maladie qui n'affecte que les garçons. Sur cette photo datant de 1917, il a 13 ans.

presque tous les pays. La thalassémie est surtout commune en Asie, dans le bassin méditerranéen et le Moyen-Orient, alors que les drépanocytoses prédominent en Afrique. Plus de 300 000 bébés y naissent chaque année avec de graves maladies de l'hémoglobine (voir carte).

Ce qui fait défaut aux hémophiles, totalement, ou partiellement, c'est un facteur essentiel de la coagulation. Ils saignent donc abondamment après une blessure et même spontanément, ainsi qu'en hémorragie interne. L'hémophilie

a été qualifiée de Maladie royale, car la reine d'Angleterre Victoria (1819–1901) l'a transmise à de nombreuses familles royales d'Europe par ses enfants, porteurs sains du gène défectueux. L'exemple le plus célèbre en est peut-être Alexis Nikolaïevitch, fils unique du tsar Nicolas II de Russie (voir photo). Né en 1904, c'était le petit-fils d'Alice, une fille de Victoria. Bien que le garçon fût hémophile, il ne doit pas sa mort en juillet 1918 à la maladie mais aux Bolchéviks pendant la Révolution russe, aux côtés de ses parents et de ses quatre sœurs.

La mucoviscidose, la thalassémie, la drépanocytose et l'hémophilie sont des maladies monogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont dues à la mutation d'une seule paire de gènes. Quant aux maladies polygéniques, elles sont dues aux effets combinés de mutations de plus d'un gène. Ce sont, par exemple, l'hypertension, les maladies coronariennes, les cancers et

les diabètes. Selon une étude de population de Baird et coll. (1988), 60 % des personnes subissent, à un moment ou un autre de leur vie, une mutation génétique. Les maladies génétiques représentent donc un défi majeur pour la santé mondiale.

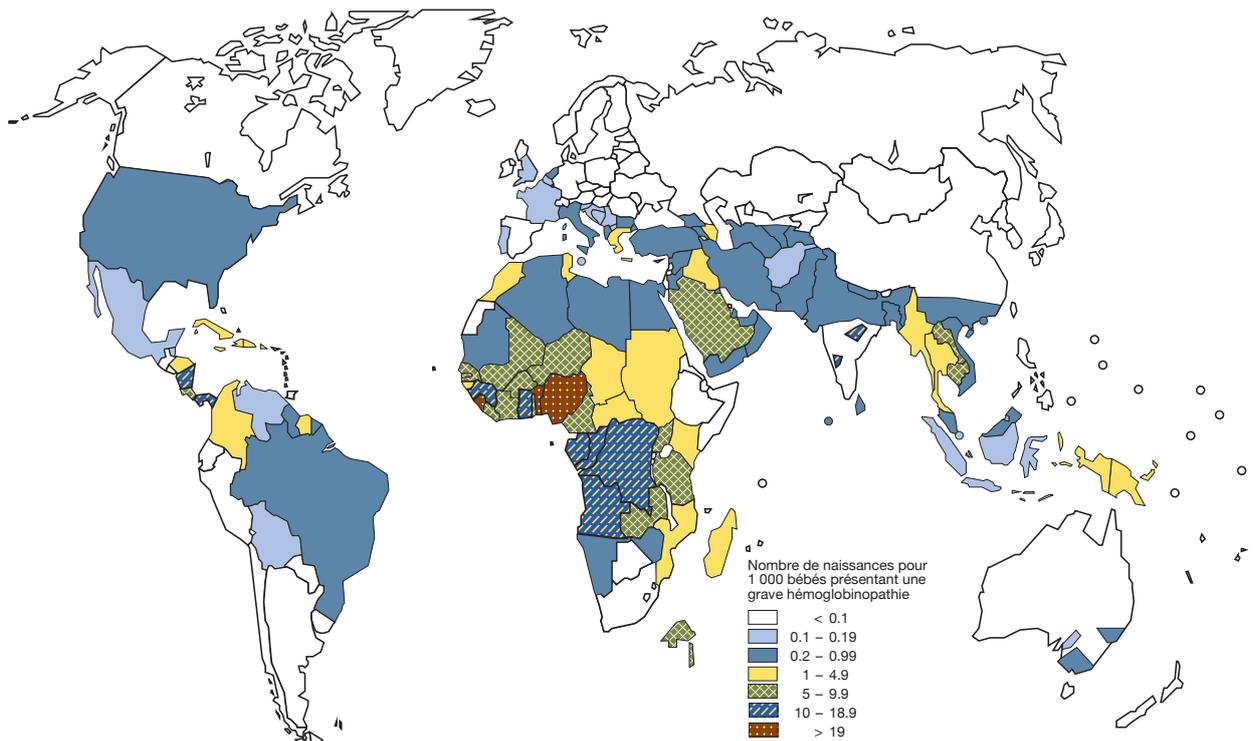
### Une révolution génétique

Par le passé, la recherche portait essentiellement sur le traitement des symptômes des maladies génétiques. La situation a changé avec la révolution génétique, à partir de la découverte de la structure moléculaire de l'ADN (la double hélice) en 1953. Une autre étape a été franchie, 50 ans plus tard, lorsque fut terminé le séquençage du génome humain : le décodage des trois milliards de lettres qui constituent « le code génétique ». Le projet du Génome humain a été lancé par le gouvernement des États-Unis dans les années 1980. Lorsque le projet fut menacé par une entreprise privée concurrente en 1998, le gouvernement fit équipe avec une association caritative du Royaume-Uni, le Wellcome Trust, afin de veiller à ce que les séquences soient mises gratuitement à la disposition de la communauté scientifique mondiale.

L'UNESCO s'est engagée dès le début dans le projet du Génome humain. L'Organisation a facilité la collaboration et la coordination au niveau international, encouragé la participation des pays en développement et a stimulé le débat sur les ramifications éthiques, culturelles, sociales et juridiques du projet. La participation de l'UNESCO s'est toutefois brusquement arrêtée en 1984, lors du retrait des États-Unis de cette organisation.

Il aura fallu à un consortium mondial composé de milliers de scientifiques, près de 15 ans, et plusieurs milliards de dollars, pour séquencer le génome humain. Il est difficile de croire que

Nouveau-nés souffrant de graves troubles de l'hémoglobine, par milliers de naissances



© Adaptation d'après l'OMS

ce même travail puisse aujourd'hui s'effectuer en laboratoire en quelques jours à peine, pour un coût réduit, grâce aux progrès majeurs de l'informatique. Il existe désormais des tests diagnostiques pour de nombreuses maladies génétiques. Des thérapies ciblant les mutations sont en voie de mise au point afin de gérer et de traiter les symptômes de la mucoviscidose et autres accidents génétiques.

### Le dilemme des pathologies globe trotteuses

Mais voilà qu'un problème surgit. L'avalanche d'informations et de données provenant des laboratoires sur les variations génétiques et leurs effets n'est pas partagée efficacement, tant à l'intérieur des pays qu'au plan international, dans la mesure où aucun système n'a été mis en place pour recueillir tout ce savoir vital et le rendre accessible au monde entier. Bien que les pays développés aient créé des systèmes de documentation des maladies génétiques, la nature de plus en plus multiculturelle des sociétés modernes fait que la profession médicale se trouve constamment confrontée à de « nouvelles » pathologies.

Le Pr Finlay Macrae, Chef de médecine coloproctale et de génétique au Royal Hospital de Melbourne déclarait, au sujet de la situation dans son propre pays :

*La population australienne est multiculturelle, et les habitants nés à l'étranger sont plus nombreux que les natifs du pays. Les groupes ethniques sont divers et leurs pays d'origine le sont encore plus. Dans notre clinique familiale du cancer, nous avons souvent affaire à des branches de la famille dont l'information génétique utile se trouve à l'étranger. Les données détenues en Australie sont foncièrement inadéquates pour traiter ces familles, car l'information clé réside dans des archives et des registres outre-mer ou bien n'a pas encore été transmise aux services de génétique du pays d'origine.*

### Naissance du projet Variome humain

Le Pr Richard Cotton, éminent spécialiste de la variation génétique à l'Université de Melbourne, a pris conscience du besoin urgent d'établir un catalogue encyclopédique des variantes génétiques dans la séquence du génome humain. Il savait que collecter et vérifier les données génétiques du monde entier dans le but de partager les bases de données via l'Internet avec la communauté scientifique mondiale constituerait une tâche gargantuesque, qui ne pourrait être accomplie que par une collaboration internationale, elle-même soutenue par un financement substantiel. Le projet Variome humain était né.

Le terme de « variome » désigne la totalité des variations génétiques découvertes dans les différentes populations d'une même espèce. Les différentes populations de l'*Homo sapiens sapiens* sont remarquablement semblables d'un continent à l'autre du point de vue génétique, ce qui suggère que notre espèce s'est développée depuis 10 000 ans à partir d'un patrimoine génétique restreint.

En juin 2006, le Pr Cotton et son équipe ont révélé le projet du Variome humain devant une salle comble de généticiens, de diagnosticiens, de chercheurs et de bio-informaticiens venus de 30 pays. Étaient également présents des délégués de l'UNESCO, de l'OMS, de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et de la Commission européenne. Le projet suscita immédiatement l'intérêt des spécialistes



Photo: Wikipedia/US Air Force

*La plupart des bébés des pays développés sont testés à la phénylcétonurie peu après la naissance. En combinant une alimentation spécifique et des médicaments, il est possible de limiter les dommages neurologiques dus à la maladie, qui peut entraîner un retard mental et des crises convulsives.*

mais, pour lui donner une portée mondiale, il allait également nécessiter l'adhésion des gouvernements.

En 2010, le Pr Cotton et son équipe ont décidé de fonder une société publique australienne sans but lucratif, le Human Variome Project International Limited, afin de centraliser la coordination. Cette structure nouvelle a facilité la participation de l'UNESCO au projet en permettant à cette agence des Nations unies d'établir en 2011 des relations officielles avec l'ONG naissante. L'UNESCO put ainsi demander aux gouvernements de confirmer leur intérêt pour ce projet, tout comme ils l'avaient fait pour le projet du Génome humain. De nombreux gouvernements ont réagi avec enthousiasme.

### Le projet passe à la vitesse supérieure

Le projet passa à la vitesse supérieure en janvier 2011, lorsque le gouvernement chinois engagea la somme considérable de 300 millions de dollars dans la création d'un institut à Beijing, afin d'y élaborer de nouvelles bases de données et de compléter les bases existantes en cataloguant la variation génétique à l'œuvre dans des centaines de maladies génétiques. « C'est là une avancée sans précédent dans le domaine de la santé génétique » s'est alors réjoui le Pr Cotton.

Avec 1,4 milliard d'habitants, la Chine détient un vaste réservoir de diversité génétique. Ce n'est cependant pas le seul facteur qui explique le puissant engagement du pays dans le projet. « La Chine a montré au monde qu'elle ne se contente pas de reconnaître la maladie génétique comme un problème de santé sérieux » a déclaré le Pr Cotton, « mais qu'elle s'y attaque avec sérieux ».

Cela n'a pas toujours été le cas. Pendant la Révolution culturelle des années 1960, la recherche chinoise en génétique a connu un coup d'arrêt lorsque le pays adopta officiellement la doctrine du paysan et sélectionneur de plantes Trofim Denissovitch Lyssenko (1898–1976), qui avait déjà donné un coup d'arrêt à la recherche génétique en Union soviétique. Sa doctrine imposait l'idée que nous sommes ce que nous apprenons. Cette posture environnementale niait le rôle du patrimoine génétique dans l'évolution.

Bien que le Lyssenkisme ait été abandonné depuis longtemps par la Chine comme par la Fédération de Russie, les scientifiques de ces deux pays publient davantage d'articles sur la chimie et la physique que sur les sciences médicales. La situation est cependant en train de changer. Alors que la part de la Chine dans



La P<sup>r</sup> Al-Gazali, lauréate du prix L'Oréal-UNESCO (2008), examine un petit enfant au centre des maladies génétiques des Émirats arabes unis, le premier de ce genre dans le pays. La fréquence des mariages consanguins y a provoqué une forte incidence des maladies génétiques récessives, notamment des syndromes dysmorphiques rares (cause de déformations) et des dysplasies (cause de malformations).

les publications scientifiques mondiales en biologie moléculaire et en génétique ne dépassait pas les 1,4 % en 1999–2003, selon le *Rapport de l'UNESCO sur la science 2010* (p.391), cette part a atteint les 4,5 % en 2004–2008 ; en comparaison, la Chine a fourni un cinquième de tous les articles publiés en science des matériaux en 2004–2008, 16,9 % en chimie et 14,2 % en physique.

### La feuille de route jusqu'en 2016

Tous les deux ans, le projet du Variome humain tient les membres du consortium au courant de ses plans et de ses avancées. Les troisième et quatrième réunions biennales ont été organisées par l'UNESCO en son siège parisien, en mai 2010 et juin 2012, dans le cadre de son Programme international relatif aux sciences fondamentales.

C'est à la réunion de juin 2012 que fut présentée la feuille de route jusqu'en 2016. Ses objectifs comprennent, par exemple, l'élaboration de bases de données validées, par catégories de gènes et de maladies, pour au moins 3 000 gènes d'ici 2016, et encore 5 000 gènes d'ici 2022. La feuille de route formule également l'espoir que d'ici 2016 plus de 40 pays auront créé leurs propres centres de coordination avec ces bases de données internationales. À ce jour, 16 pays<sup>21</sup> l'ont déjà fait.

Lors de cette réunion, le P<sup>r</sup> Xitao Li, Directeur du centre de coordination chinois du projet Variome humain et membre du conseil d'administration du projet, a annoncé qu'en ce qui concernait la Chine, le programme de développement par pays du projet Variome humain serait doté de bourses de 75 000 dollars en faveur d'initiatives facilitant l'échange des connaissances à travers les frontières nationales en matière de génétique médicale et de génomique. L'objectif est d'aider à mettre en place un réseau durable de centres de coordination nationaux dans le monde en développement, en accord avec la feuille de route.

Dans son discours de clôture, Sir John Burn, Professeur de génétique clinique à l'Université de Newcastle au Royaume-Uni, a décrit l'article 19 de la Déclaration internationale de l'UNESCO sur les données génétiques humaines (2003) comme un « document fondamental » en faveur du projet du Variome humain (voir encadré). Il a insisté sur les bienfaits du partage de l'utilisation des données génétiques humaines avec l'ensemble de la société et avec la communauté internationale. Il a également souligné l'intérêt du projet pour protéger l'humanité en tant que patrimoine commun. « Un voyage de 1 000 km commence par un simple pas » a-t-il dit, en citant le philosophe chinois Lao-Tseu. Le projet du Variome humain est le premier pas de ce voyage.

Casimiro Vizzini<sup>22</sup> et Timothy D. Smith<sup>23</sup>

Pour en savoir plus : [www.humanvariomeproject.org](http://www.humanvariomeproject.org) ; [c.vizzini@unesco.org](mailto:c.vizzini@unesco.org)

- 16 Selon un rapport de l'OMS sur la génétique médicale (2002) : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67270/1/WHO\\_HGN\\_WG-02.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67270/1/WHO_HGN_WG-02.2.pdf)
- 17 Voir : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC383714](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC383714)
- 18 Voir : [www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)
- 19 Voir : [www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html](http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html)
- 20 Voir, par exemple : Reuben, Adrian (2003) *Chopin's serpin*. *Hepatology*, 37 (2) : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.5103070244/pdf>
- 21 En Australie, Autriche, Belgique, Chine, Chypre, Égypte, Espagne, États-Unis, Grèce, Koweït, Malaisie, Mexique, Népal, Royaume-Uni, République tchèque et Vietnam
- 22 Expert associé, Programme international de l'UNESCO relatif aux sciences fondamentales
- 23 Conseiller en communication du projet du Variome humain

## Partager les bienfaits des données génétiques humaines

L'article 19 de la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, adoptée par les États membres de l'UNESCO, établit que :

(a) Dans le respect du droit interne ou de la politique nationale et des accords internationaux, les bienfaits de l'utilisation des données génétiques humaines, des données protéomiques humaines ou des échantillons biologiques collectés aux fins de la recherche médicale et scientifique devraient être partagés avec l'ensemble de la société et la communauté internationale. S'agissant de donner effet à ce principe, ces bienfaits pourront prendre les formes ci-après :

- (i) assistance spéciale aux personnes et aux groupes ayant participé à la recherche ;
- (ii) accès aux soins de santé ;
- (iii) fourniture de nouveaux moyens diagnostiques, d'installations et de services pour de nouveaux traitements ou médicaments issus de la recherche ;

- (iv) soutien aux services de santé ;
- (v) installations et services destinés à renforcer les capacités de recherche ;
- (vi) mise en place et renforcement de la capacité de pays en développement de collecter et traiter les données génétiques humaines compte tenu de leurs problèmes particuliers ;
- (vii) toute autre forme compatible avec les principes énoncés dans la présente Déclaration.

(b) Des restrictions pourraient être stipulées à cet égard par le droit interne et les accords internationaux.

Voir :

[www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genetic-data](http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genetic-data)