



Le fossile de l'homme de Kennewick, vieux de 8500 ans, trouvé dans l'Etat de Washington a été restitué à la tribu Colville.
CHIP CLARK/SMITHSONIAN INSTITUTION

Débats éthiques sur l'ADN humain ancien

PALÉONTOLOGIE - La paléogénomique humaine a révolutionné les connaissances sur notre évolution. Mais la discipline doit affiner ses règles internes, à propos desquelles les chercheurs sont divisés

Il y a seulement douze ans, aucun génome complet d'humains anciens n'était disponible. Aujourd'hui, on en compte plus de 6000. Cette révolution de la paléogénomique a totalement bouleversé l'étude de notre passé lointain, des mélanges avec nos cousins disparus, des migrations et des peuplements, mais aussi des spécificités physiologiques de certaines populations actuelles – intolérance au lactose, adaptations à l'altitude, capacité d'apnée, susceptibilité à certaines maladies et même peut-être résistance aux coronavirus. Dans un contexte de compétition aiguë pour accéder aux échantillons, elle a aussi ravivé des discussions sur la façon la plus éthique d'étudier les restes humains.

En témoigne la proposition d'un groupe international d'archéologues, d'anthropologues, de généticiens et de conservateurs de collections de fossiles de mettre en œuvre un guide de bonne conduite qui soit « applicable partout dans le monde » pour garantir une « éthique de la recherche d'ADN sur les restes humains ». Présentées dans la revue *Nature* du 21 octobre, ces règles sont issues de discussions conduites en novembre 2020, lors d'un atelier virtuel réunissant ces chercheurs issus de 31 pays. Les propositions ont été traduites en 23 langues pour souligner la portée internationale souhaitée par les signataires, qui s'engagent à les mettre en œuvre.

De quoi s'agit-il ? De cinq règles, dont le profane pourrait avoir le sentiment qu'elles relèvent de l'évidence. Les voici : « 1. Les chercheurs doivent s'assurer que toutes les réglementations ont été suivies dans les lieux où ils travaillent et d'où proviennent les restes humains. 2. Les chercheurs doivent préparer un plan détaillé avant de commencer toute étude. 3. Les chercheurs doivent minimiser les dommages causés aux restes humains. 4. Les chercheurs doivent s'assurer que les données sont mises à disposition après leur publication afin de permettre un réexamen critique des résultats

scientifiques. 5. Les chercheurs doivent s'engager avec les parties prenantes, dès le début de l'étude, et veiller à respecter et à prendre en compte les points de vue des autres parties prenantes [descendants ou peuples indigènes par exemple]. »

Pourquoi rappeler ce qui semble aller de soi ? Parce que les acteurs du domaine sont conscients de manquements passés. Une affaire a empoisonné pendant plus de vingt ans les relations entre les scientifiques et des tribus amérindiennes, après la découverte en 1996 dans l'Etat de Washington de l'« homme de Kennewick », un squelette vieux de 8500 ans. Les tribus locales estimaient que l'« Ancien » appartenait à leurs ancêtres et réclamaient sa restitution. Elles ont finalement obtenu gain de cause et réinhumé le fossile, le 18 février 2017, dans un lieu tenu secret, après qu'une analyse ADN a prouvé que les membres de la tribu Colville étaient bien ses plus proches descendants actuels.

Ces querelles d'appropriation opposant parfois les « natives » et des chercheurs perçus comme les tenants d'une « science vampirique » ont contraint ces derniers à réexaminer leurs pratiques – sous l'aiguillon de leurs collègues des sciences humaines et sociales. « Il est essentiel, dans les régions ayant une histoire de colonisation, d'expropriation des terres et de confiscation des artefacts, de privation persistante des droits des autochtones, d'accorder une place centrale au point de vue des populations indigènes, soulignent les si-

« CE QUI EST JUSTE ET ÉTHIQUE AUX ÉTATS-UNIS NE L'EST PAS NÉCESSAIREMENT AILLEURS »
LLUIS QUINTANA-MURCI
GÉNÉTICIEN DES POPULATIONS

gnataires du texte dans *Nature*. Ne pas consulter les communautés peut causer des dommages dans de tels contextes. »

Pour autant, rappellent-ils, dans d'autres circonstances, les restes humains étudiés n'ont pas ou plus de lien matériel avec les groupes actuels, « et l'idée que certains puissent avoir plus de droits sur cet héritage culturel que d'autres peut contribuer à des conflits sociaux ». Un cadre éthique qui rendrait alors obligatoire l'association de restes humains avec une population contemporaine « ne colle pas », écrivent-ils.

Des législations différentes

Le généticien David Reich (Harvard) convient que l'initiative, dont il a été une cheville ouvrière, visait à répondre aux propositions adoptées en 2020 par la Société américaine de génétique humaine, et à d'autres articles scientifiques récents qui, selon lui, avançaient que « le contrôle de la recherche par les parties prenantes indigènes pouvait servir de base pour organiser et permettre les études sur l'ADN ancien ».

Les signataires de l'article de *Nature* citent l'exemple de législations locales bien différentes en Amérique centrale et du Sud et font valoir que certains peuples ne reconnaissent pas les populations qui ont pu les précéder comme des apparentés. Selon eux, un alignement avec le cadre réglementaire nord-américain, parfois réclamé par les relecteurs de leurs travaux, peut être ressenti par les chercheurs locaux comme « au mieux paternaliste, au pire colonialiste ». Aussi plaident-ils pour une « approche au cas par cas pour déterminer quand une consultation additionnelle des populations locales [par rapport à ce que prévoit la réglementation nationale] est nécessaire ».

Pour le généticien des populations Lluis Quintana-Murci (Collège de France), qui n'a pas été associé à la rédaction de ces garde-fous éthiques, « ceux-ci sont très bien, utiles et adaptés à la

réalité ». Le premier point lui semble essentiel : « Cela doit être du cas par cas, sinon cela peut être contre-productif. Ce qui est juste et éthique aux Etats-Unis ne l'est pas nécessairement ailleurs. » Les éthiciens sont parfois trop éloignés des réalités du terrain, juge-t-il, et l'échange avec les populations locales ne doit pas se borner à tenter de les convaincre de l'intérêt de ce type de recherche pour comprendre leur passé. « Voilà ce qui est non éthique et néocolonialiste ! »

Dans son ouvrage, *Le Peuple des humains* (Odile Jacob, 336 pages, 23,90 euros), il décrit les formidables avancées dans la connaissance des migrations, des mélanges et des adaptations qu'a permis la comparaison des génomes humains, anciens et actuels. Mais il admet que cette obsession pour le passé n'est pas universelle. Dans certains cas, dit-il, les communautés locales ont d'autres priorités « comme des études épidémiologiques et médicales, et il faut accepter que cela ne les intéresse pas d'apprendre leur histoire via la génétique ».

Ce cas par cas peut se traduire par une forme de « donnant-donnant ». Au Vanuatu, par exemple, où Lluis Quintana-Murci a travaillé, « les populations étaient surtout intéressées par une étude épidémiologique sur la prévalence des virus HHV-8 et HTLV-1, ce qui a été fait par notre collègue Antoine Gessain, virologue à l'Institut Pasteur ». Au Gabon, certaines populations voulaient disposer de traductions spécifiques dans leur langue, « ce qui a été fait par les linguistes de Lyon de l'équipe de Jean-Marie Hombert ».

Fédérer la communauté de recherche

Deborah Bolnick (université du Connecticut) a corédigé les lignes de conduite adoptées par la Société américaine de génétique humaine. Selon elle, les nouvelles propositions « sont plutôt basiques et déjà souvent mises en pratique ». Mais elle s'inquiète que certaines préconisations qui les accompagnent soient utilisées « pour limiter l'apport et l'influence des peuples indigènes, des descendants et d'autres parties prenantes ». Et pour concentrer « le pouvoir sur les données scientifiques dans les mains des scientifiques ». Elle regrette aussi que des spécialistes de bioéthique et d'études indigènes n'aient pas été conviés à en discuter par le groupe de David Reich.

Le paléogénéticien Ludovic Orlando (CNRS, université Toulouse-III) a lui aussi le sentiment d'« une occasion manquée pour fédérer la communauté de recherche sur ces questions éminemment compliquées ». Il note également des lacunes sur le choix, qui lui semble non éthique, de techniques de séquençage n'échantillonnant qu'une faible portion du génome, et non sa totalité, pour des questions de coûts et de rapidité, détruisant au passage un patrimoine et des données uniques. Le Français regrette que la discussion se soit bornée aux restes humains – l'étude de l'évolution du cheval, dont il est spécialiste, par exemple elle aussi des implications sur la représentation qu'ont d'eux-mêmes les peuples autochtones. Il craint que l'article de *Nature* ne soit désormais perçu comme « les cinq commandements », alors qu'une réflexion éthique est en cours dans d'autres instances et sociétés savantes.

David Reich reconnaît que les éthiciens et plusieurs grands laboratoires n'ont pas été associés au texte publié dans *Nature*, mais souligne que des spécialistes de « questions indigènes » figurent parmi les signataires. Pour lui, il ne s'agit pas d'un « dernier mot », mais plutôt d'une étape vers d'autres approfondissements de ce « sujet important ».

HERVÉ MORIN

Tuberculose : vers une guérison plus rapide des formes résistantes

INFECTIOLOGIE - Un nouveau traitement antibiotique, d'une durée de six mois, aurait une efficacité de 89%, indique Médecins sans frontières

Dans la lutte contre la tuberculose, une nouvelle arme thérapeutique confirme son intérêt. Cette arme, c'est un protocole plus court, à base de quatre antibiotiques administrés par voie orale. Il s'adresse aux formes de tuberculose dites « multirésistantes », qui ne répondent pas aux thérapies de première ligne (isoniazide et rifampicine).

Ce protocole a été testé dans trois pays, la Biélorussie, l'Afrique du Sud et l'Ouzbékistan, sur 301 personnes atteintes de tuberculose multirésistante. Ses résultats intermédiaires ont été présentés le 22 octobre par Médecins sans frontières (MSF), qui a conduit l'essai, lors de la Conférence mondiale sur la santé respiratoire.

Ce traitement associé, sur une durée de six mois, la bédaciline,

la prétémanide, le linézolide et la moxifloxacine. Lors de l'analyse intermédiaire, il s'est montré « très efficace contre la tuberculose résistante », annonce MSF : 89% des patients du groupe qui en bénéficiaient ont guéri, contre 52% de ceux qui ont reçu les traitements standards recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les formes multirésistantes (groupe contrôle). Etaient déclarés guéris ceux qui n'avaient plus de bacille de Koch (la bactérie responsable de la maladie) dans leurs crachats et qui ne présentaient plus de signes cliniques de la maladie. Quatre patients du groupe contrôle, par ailleurs, sont décédés de la tuberculose ou des effets secondaires du traitement, contre aucun de ceux bénéficiant du nouveau protocole. Dans ce dernier groupe, 80% des patients

n'ont présenté aucun effet secondaire notable, contre 40% de ceux du groupe de contrôle.

« Ces résultats semblent prometteurs, mais il faudra attendre d'avoir des données plus précises sur les traitements du groupe contrôle », estime le professeur Nicolas Véziris, responsable du Centre national de référence sur les mycobactéries à l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP), qui n'a pas participé à l'essai. Il note que le groupe contrôle a eu des performances médiocres, ce qui en fait un comparateur très favorable au nouveau protocole.

Il n'empêche : cet essai, nommé TB-Practecal, est « le premier au monde à évaluer de manière randomisée et contrôlée l'intérêt d'un traitement court contre les tuberculoses multirésistantes », salue l'infectiologue. Les traitements

antérieurs, de fait, comportaient des antibiotiques délivrés par voie injectable, un mode d'administration très contraignant et non dénué du risque de transmettre des maladies infectieuses. Et comme ils étaient très longs (jusqu'à vingt mois), ils étaient généralement mal suivis. C'est pourquoi, en 2020 déjà, l'OMS a recommandé, pour ces formes multirésistantes, un schéma thérapeutique de neuf à dix-huit mois, administré exclusivement par voie orale.

« Crise de santé publique »

Une ONG qui mène un essai clinique, voilà qui n'est pas banal. « Notre engagement reflète la négligence vis-à-vis de cette maladie qui touche les plus pauvres. Les personnes atteintes sont marginalisées, oubliées des pays riches et des Big Pharma », déplore la docteure

Cathy Hewison, référente tuberculose pour MSF. Selon Nicolas Véziris, « une ONG est bien plus souple et réactive que les grands organismes publics pour faire bouger les lignes ». Cet essai a bénéficié d'un budget de 35 millions d'euros, dont 11 millions provenaient d'une loterie caritative des Pays-Bas.

Ces efforts s'inscrivent dans un contexte « alarmant », soulignait l'OMS, le 14 octobre. En 2020, « la pandémie de Covid-19 a annulé des années de progrès mondiaux dans la lutte contre la tuberculose. Le nombre de morts liées à la maladie est reparti à la hausse pour la première fois en plus de dix ans » pour atteindre 1,5 million de morts. Pour les tuberculoses résistantes, le nombre de personnes soignées a chuté de 15% en un an. Un tiers seulement de celles qui auraient besoin d'être traitées le

soient effectivement. Un an plus tôt, l'OMS alertait déjà : « La tuberculose multirésistante demeure une crise de santé publique. Actuellement dans le monde, seuls 57% des cas de tuberculose multirésistante sont traités avec succès. » Dans ce cadre, l'arrivée de nouveaux protocoles est donc bienvenue.

Prudence cependant avec le linézolide. « C'est un excellent antibiotique pour tuer le bacille de la tuberculose : on ne peut s'en passer aujourd'hui contre les formes multirésistantes », souligne Cathy Hewison. Mais il est très toxique, provoquant à fortes doses des troubles de la vue et de la sensibilité des pieds et des mains. « D'où l'importance d'ajuster au mieux la balance bénéfices-risques tout en réduisant les doses », conclut le médecin de MSF.

FLORENCE ROSIER