

PR. PASCAL PUJOL

VOULEZ-VOUS SAVOIR?

CE QUE NOS GÈNES DISENT
DE NOTRE SANTÉ

PR. PASCAL PUJOL

Avec la collaboration de Benjamin Peylet

VOULEZ-

VOUS

SAVOIR ?

**CE QUE NOS GÈNES
DISENT DE NOTRE
SANTÉ**

humen**Sciences**



Prolongez l'expérience avec la newsletter de Cogito
sur www.humensciences.com

« Le code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes des paragraphes 2 et 3 de l'article L122-5, d'une part, que les "copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective" et, d'autre part, sous réserve du nom de l'auteur et de la source, que "les analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information", toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite (art. L122-4). Toute représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, notamment par téléchargement ou sortie imprimante, constituera donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L 335-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle. »

ISBN : 978-2-3793-1119-2

Dépôt légal : août, 2019

© Éditions humenSciences / Humensis, 2019
170 bis, boulevard du Montparnasse, 75014 Paris
Tél. : 01 55 42 84 00
www.humensciences.com

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
Le Landerneau de l'éthique médicale	15
« Que faites-vous de l'amour ? »	20
La trisomie 21	22
1. D'OÙ VIENS-JE ET QUI SUIS-JE ?	31
« Par le sang »	32
Huit mille maladies génétiques	36
Comment nos gènes nous influencent	40
Tous cousins !	42
L'ADN « Big Brother »	49
2. LE CAS D'ÉCOLE BRCA	51
Une femme sur 200	58
Un biais machiste	60
Savoir pour agir... ou pas	65
Connaître à l'avance la pertinence du traitement	68
Une médecine personnalisée	71
Une nouvelle exception française ?	76
3. UNE MÉDECINE DE PRÉCISION	81
Réarmer nos cellules	86
Le plan français	88
4. LE DÉPISTAGE PRÉCONCEPTIONNEL	93
Interruption de grossesse pour motif médical	95
Un progrès	98

Les limites actuelles en France	101
Un triple risque.....	104
Le principe de bienfaisance	106
5. ET DEMAIN ?	111
C'est pour un check-up.....	112
Une stratégie ciblée	115
Une même mutation, des effets différents.....	119
Des médecins formés toute leur vie.....	121
Un débat qui nous concerne tous	124
Les <i>œillères</i> que l'on nous propose	127
À qui appartiennent les données génétiques ?	129
Donner naissance à des enfants... vivants	132
Ce qui est permis à l'étranger	135
CONCLUSION	139
La médecine génomique est de la médecine, tout simplement	139
Ce que nos gènes disent de notre santé	144
« Peut-être aurais-je dû lui demander sa permission ».....	146
NOTES BIBLIOGRAPHIQUES.....	149
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	163
GLOSSAIRE	167
REMERCIEMENTS	183

*À Yahel et Corinne,
avec lesquelles nous gravâmes
« un sommet de plus ».*

INTRODUCTION

– Eugéniste, moi ? –

Perdre sa mère quand on a deux ans à peine peint toute une vie future de couleurs dramatiques. Il y a l'absence, bien sûr, mais aussi, parfois et pour le pire, la présence : la même maladie pourrait frapper de nouveau, à la génération suivante. Et se perpétuer ainsi, de mère en fille, comme une malédiction. C'est le cas de Marie, cette jeune femme venue me consulter un jour de l'année 2018. Sa mère est morte à trente ans d'un cancer du sein très agressif. Marie approche cet âge fatidique. Sa sœur a été diagnostiquée d'un cancer du sein, un an plus tôt. Elle voudrait des enfants. Seulement, elle refuse de transmettre à son tour le fardeau hérité.

Elle a des raisons de s'inquiéter : un cancer du sein si rapide, contracté par sa mère si jeune, est un signe caractéristique de la présence d'une mutation sur un gène prédisposant à cette maladie – aujourd'hui bien connue des généticiens. Or, dans ce cas, qui dit génétique dit héréditaire. Prudente, cette jeune femme a souhaité se soumettre à un test génétique. Le verdict est sans appel : elle porte bien une mutation, comme certainement sa mère, du gène BRCA1 ; cause principale des formes familiales de cancer du sein. Dès lors, la probabilité qu'elle développe à son tour un cancer du sein avoisine les 70 %¹, et

VOULEZ-VOUS SAVOIR ?

ses futurs enfants auront une chance sur deux d'être également porteurs de la mutation, et ainsi de suite, pour l'éternité.

Traumatisée d'avoir à peine connu sa mère, Marie s'est soumise à une chirurgie préventive, une ablation mammaire, comme l'avait fait Angelina Jolie, pour les mêmes raisons qu'elle. On ne joue pas sa vie à trois contre un. Mais est-elle prête à transmettre ce fardeau à ses filles, qui les obligerait à faire de même ? Et à leurs filles, après elles ? Certainement pas.

Son mari, qui est venu l'assister pour cette consultation, la comprend, la soutient. Leur détermination est complète, réfléchi. Ils en ont visiblement discuté longuement ensemble. Le cancer du sein ne fait pas partie de leur projet de vie. Pas s'il existe des moyens de l'éviter.

En existe-t-il ?

Mon centre montpelliérain où se tient la consultation est l'un des trois en France à pouvoir proposer, dans ce genre de cas, une PMA ; une procréation médicalement assistée particulière appelée « diagnostic préimplantatoire ». Le but est d'assurer aux parents, porteurs d'une prédisposition génétique connue, qu'ils concevront un enfant préservé d'un risque génétique grave. Ces centres sont spécialisés dans une médecine nouvelle, résolument ancrée dans le XXI^e siècle, au point que tous les esprits n'y sont pas encore tout à fait préparés : la médecine prédictive. Celle-ci se propose de lutter contre les maladies génétiques en amont, avant leur apparition, en observant le génome et en y traquant les mutations connues et identifiées comme sources possibles de pathologies. Ses moyens d'action sont variés, par le dépistage ou la prévention. Mais pour ce couple qui le demande explicitement, la seule

INTRODUCTION

manière d'abolir totalement ce risque pour leurs enfants à naître est d'établir un diagnostic préimplantatoire, ou « DPI ».

Derrière ce nom barbare se cache une méthode en théorie très simple. Vous prélevez des gamètes chez les deux parents, vous fécondez en éprouvette les ovules de madame avec les spermatozoïdes de monsieur, et vous obtenez ainsi un certain nombre d'embryons. Pas des milliers. Plutôt cinq ou six. Là commencent les difficultés, car c'est une opération de haute voltige ou, plus exactement, de haute technicité biologique et génétique. Au bout de trois jours, les embryons se composent d'une dizaine de cellules. Vous en prélevez une pour chaque embryon, à l'aide d'une micropipette, et vous analysez son génome. S'il contient la mutation BRCA1, vous n'implantez pas l'embryon correspondant. En revanche, s'il en est exempt, vous pouvez proposer l'implantation. L'embryon est ensuite placé dans l'utérus maternel. Pour peu qu'il s'y accroche (cela marche une fois sur cinq), la grossesse se passera ensuite normalement. L'enfant ne sera pas porteur de la mutation, et la malédiction sera brisée. À tout jamais.

Au moment d'annoncer à ce couple qu'il existe en effet un moyen de garantir que leur progéniture n'aura plus à se soucier de ce problème, et que ce dossier va faire l'objet d'un examen au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal auquel mon service est rattaché, je repense à un article paru dans *Le Monde* en octobre 2008 portant pour titre « L'« enfant parfait », quête génétique »². L'équipe du professeur Alan Handyside du Bridge Centre de Londres, pionnier du DPI, venait alors de trouver le moyen d'établir un diagnostic génétique pour de multiples prédispositions à partir de l'analyse d'une seule cellule embryonnaire³, et le journaliste évoquait à ce propos

VOULEZ-VOUS SAVOIR ?

la « controverse éthique sur l'usage qui peut ou non être fait de cette pratique, que certains qualifient d'« eugéniste », et sur la quête de l'« enfant parfait » ».

Eugéniste, moi ? Les pratiques des trois centres français, dont le mien, qui travaillaient sur les prédispositions génétiques au cancer étaient visées entre les lignes.

Je perçois le décalage entre le « spectateur de santé », l'observateur détaché, qui prend le temps de réfléchir aux problèmes éthiques les plus pointus et les plus abstraits en sirotant un verre le soir dans son fauteuil, et le médecin praticien, qui accueille en consultation des cas dramatiques, des histoires déchirantes et des gens désespérés. Les enjeux ne sont pas les mêmes. Dans le premier cas, la réflexion apaisée est plus facile, l'émotion s'oublie mieux, l'urgence est évacuée. Le praticien ne dispose pas d'un tel luxe. Il doit répondre, *hic et nunc*, à la situation. Il en va de son devoir, ainsi résumé dans le serment d'Hippocrate actualisé par l'ordre des médecins⁴ : « Je ferai tout pour soulager les souffrances. » Autrement dit, si j'ai connaissance d'une prévention ou d'un traitement, je suis tenu d'en informer le patient et de le lui proposer. Il y a bien une souffrance ici, et même plusieurs : avoir perdu sa mère jeune, receler soi-même ce risque, et pouvoir le transmettre à sa fille. Mon devoir de médecin est d'en tenir compte, et de déterminer s'il existe des moyens de les soulager.

Le terme d'eugénisme évoque immédiatement le spectre d'une société totalitaire opérant une sélection aberrante de ses propres enfants, selon des critères non seulement médicaux mais aussi moraux ou esthétiques, de l'absence de pathologies à la couleur des yeux, à la manière du *Meilleur des mondes* d'Aldous Huxley⁵. Pire, l'eugénisme n'est pas seulement un

INTRODUCTION

fantasme de romans d'anticipation ; il a connu des incarnations réelles bien plus sinistres encore, puisque ce sont aussi, entre autres, les lois nazies de stérilisation forcée des homosexuels, des métis et des personnes atteintes de maladies congénitales graves. Avant cela, c'était un courant de pensée anglo-saxon qui souhaitait par ce moyen participer à « l'amélioration » de la race humaine. Ce courant, dont l'un des chefs de file, Francis Galton, n'était autre que le cousin de Charles Darwin, aboutit aux votes par 33 États américains de lois de stérilisation des faibles d'esprit et des criminels, entre 1920 et 1944. On estime à 60 000 le nombre de personnes stérilisées en application de ces lois⁶.

Eugéniste, moi ? Évidemment que non. Pas en ce sens-là. Comment le serait-on ? Jamais je ne participerai à la sélection d'embryons selon des critères d'amélioration (ce que l'on appelle laidement « l'eugénisme positif »), ou esthétiques. Il n'en a jamais été question. Pourtant, on taxe souvent ma pratique d'eugéniste ou, du moins, de chemin, de porte ouverte vers un eugénisme médical. Il s'agit d'un artifice rhétorique courant, celui de la pente glissante : nous commencerions par éviter les maladies génétiques graves et voilà que, sans nous en apercevoir, nous ne laisserions plus vivre que les blonds aux yeux bleus.

C'est là que nous retombons nez à nez avec notre observateur en fauteuil club, qui jouit d'un luxe dont je ne dispose pas : celui de la pureté morale. Selon lui, éviter grâce au DPI que naissent des enfants porteurs d'une anomalie génétique grave est déjà une entorse à la pureté, un premier pas fatidique vers une destination toute tracée : le bas de la pente, l'eugénisme total. Tout juste nous accorde-t-il que, dans le cas de maladies

VOULEZ-VOUS SAVOIR ?

létales et incurables, au moment du diagnostic, une incartade pourrait se comprendre, mais que, dès lors qu'interviendrait la moindre incertitude, la moindre possibilité que l'enfant vive, même malade, il ne faudrait pas s'amuser à jouer les démiurges. Il a raison, dans l'absolu. Comme le rappelle le même serment du Conseil de l'ordre, « je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité ». Mais le médecin ne travaille pas dans l'absolu, il ne soigne que des cas particuliers, ce qui implique toujours de se salir un peu les mains. L'un des grands philosophes et éthiciens français, mon ami Pierre Le Coz, avec lequel j'aime tant échanger, établit à ce propos une distinction que je crois utile entre la morale d'un côté, qui traite de l'absolu, et l'éthique, qui se coltine le réel et gère les cas particuliers : une conduite morale s'intéresse à ce qu'il est juste de faire pour tous et partout, quand la conduite éthique obéit à des recommandations dont la portée se limite à un individu⁷. Le clinicien, et son patient, confronté à un problème médical d'une particulière gravité, doit aboutir dans « un colloque singulier », à la moins mauvaise des solutions. Il n'a pas le confort de l'absence de choix. Le clinicien a une *obligation de moyens*. Ainsi, quand l'incidence de cancers particulièrement précoces est de l'ordre de 75 %, que devrais-je dire à ma patiente qui veut un enfant ? « Oh, il y a bien une façon d'éviter cela, mais elle n'est pas très "morale". Et puis, on peut voir le bon côté des choses : votre fille aura tout de même presque une chance sur quatre d'échapper à un cancer si elle n'opte pas pour une chirurgie préventive ovarienne et parfois mammaire ! » Notre observateur en fauteuil club est comme le Kant de Péguy : s'il garde les mains propres, c'est parce qu'il n'a pas de mains.

INTRODUCTION

Je me souviens d'un autre couple venu me voir à Montpellier. Ils étaient tous deux entrés dans mon cabinet, précédés de leurs cannes blanches. Lui avait développé, à l'âge de deux ans, un rétinoblastome bilatéral, un cancer des deux yeux, des suites duquel il les avait perdus – et la vue avec, bien évidemment. Le rétinoblastome, surtout dans sa forme bilatérale, fait partie de ce que les médecins appellent les cancers héréditaires ; des cancers provoqués souvent par une mutation transmise familialement. Elle aussi était malvoyante, pour d'autres raisons. Ils s'étaient rencontrés dans un centre spécialisé accueillant des non-voyants. Ils s'étaient aimés. Après trois ans de vie commune, ils voulaient ensemble un enfant qui verrait, qui n'aurait pas à subir de chimiothérapie, qui ne transmettrait pas ce gène à ses propres enfants. Dans leur esprit, les choses étaient mûrement réfléchies. Ils préféraient ne pas avoir d'enfants plutôt que de courir le risque que ceux-ci soient atteints à leur tour. Ils l'exprimaient très clairement.

Eugénisme ? Il s'agissait bien d'intervenir sur les yeux de l'enfant, mais pas sur leur couleur. Seulement sur leur présence. Le Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, chargé de statuer au cas par cas de la possibilité et de l'opportunité d'effectuer un tel diagnostic, avait d'ailleurs retenu sans difficulté leur dossier. Le risque de transmission est de près de 100% pour les individus porteurs. Une petite fille était née. Elle vit. Elle voit.

LE LANDERNEAU DE L'ÉTHIQUE MÉDICALE

Suite à une série d'articles sur le risque de dérive eugénique du diagnostic préimplantatoire, un vent de panique avait agité

VOULEZ-VOUS SAVOIR ?

le Landerneau de l'éthique médicale, et jusqu'au grand public⁸. Jouions-nous les savants fous avec nos DPI ? Nous dirigeons-nous inéluctablement vers le « meilleur des mondes » ? Un rapport avait été diligenté par les agences gouvernementales de santé⁹ pour répondre à ces angoisses. J'ai participé à sa rédaction. Mes collègues et moi, sous la conduite efficace de ma collègue, la professeure Dominique Stoppa-Lyonnet, avons auditionné beaucoup de monde à cette occasion : médecins, patients, juristes, philosophes et éthiciens. Éclairés de leurs avis, nous avons conclu à la validité de la démarche du DPI pour des pathologies génétiques précises prédisposant au cancer, à condition qu'elles répondent à des critères médicaux de gravité. Le rétinoblastome faisait indéniablement partie de cette catégorie, tout comme la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale et d'autres maladies génétiques pour lesquelles tout le monde s'accordait à dire qu'elles s'avéraient suffisamment graves pour justifier un DPI. Mais, pour le cas du gène BRCA1, les avis étaient partagés et nous avons abouti à un compromis plutôt qu'à un accord total. Celui-ci consistait à dire que le DPI serait autorisé selon les particularités de l'histoire familiale, ceci afin de circonscrire son recours, de ne pas généraliser indûment la pratique. Nous avons également souligné d'autres critères déjà consacrés par les lois bioéthiques françaises : la « particulière gravité » et l'« incurabilité au diagnostic ».

Pour Marie, le dossier fut finalement accepté. L'argument clé était la mort de sa mère, très jeune, qui constituait une histoire familiale d'une gravité particulière et justifiait ainsi le DPI.

Eugénisme ? Au sens strict, oui. Mais à un niveau individuel, celui du médecin face au cas particulier d'un patient en