

Médecine prédictive : l'exemple du diagnostic génétique pré-implantatoire

Si le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) peut éviter le recours à l'interruption de grossesse, il peut aussi permettre le « tri des embryons ». Entre incrédulité et peur de dérives sélectives, quelle est l'évolution prévisible du DPI ?

Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) consiste à prélever une ou quelques cellules d'un embryon libre (3 à 5 jours après fécondation) afin de les soumettre à des identifications génétiques, lesquelles feront décider du devenir de cet embryon. Le diagnostic génétique pré-implantatoire est donc différent des autres tests prédictifs en ce qu'il concerne un être humain* au statut incertain (« amas de cellules » selon des praticiens, « personne potentielle » selon le Comité consultatif national d'éthique, « personne à part entière » selon le Vatican) d'une part, et par le fait que cet être humain n'est ni autonome (comme l'est une personne), ni « intégré » dans le corps d'une personne (comme l'est un fœtus). Par ailleurs, le diagnostic génétique pré-implantatoire n'a pas pour but d'identifier la présence d'une caractéristique génétique dans un embryon (comme fait le diagnostic génétique prénatal) mais de désigner, parmi d'autres, les embryons porteurs de telles caractéristiques, grâce à son application simultanée à une population d'embryons. C'est dire que, par principe même, chaque diagnostic génétique pré-implantatoire est sélectif (retenir « le meilleur ») plutôt que prédictif (établir la connaissance d'un état). Une telle recherche du « mieux-disant moléculaire » est bien différente dans ses conséquences de ce qui occupe jusqu'ici le diagnostic pré-ou post-natal.

Le diagnostic génétique pré-implantatoire partage avec le diagnostic génétique prénatal la gravité de l'issue du test puisque, en

l'absence de thérapeutique, la prédiction d'une pathologie « particulièrement grave » conduit souvent à proposer l'élimination de l'embryon ou du fœtus. Pourtant, dans le diagnostic génétique pré-implantatoire cette élimination ne concerne qu'une partie des embryons évalués au même moment, si bien que la manœuvre est simultanément conservatrice (certains embryons retenus) et exclusive (certains embryons éliminés). Dès lors, on conçoit que dans le couple décisionnel *conservation-exclusion* le poids relatif de chaque solution dépende non seulement de l'exigence normative mais aussi de l'éventail du choix, c'est-à-dire de l'effectif des embryons soumis au diagnostic génétique pré-implantatoire. Cette équation est presque suffisante pour prédire l'avenir du DPI puisque les autres éléments du choix, importants en cas d'interruption de grossesse, se trouvent ici réduits *a minima* : aucune intervention sur le corps maternel, aucune souffrance de l'embryon, reconnaissance d'une dignité seulement relative de l'embryon pré-implantatoire. Sur-tout, et contrairement à l'interruption médicale de grossesse (IMG), le bilan prédictif demeure toujours positif pourvu qu'un embryon reste disponible pour tenter d'établir la grossesse. Cette situation, qui sépare DPN et DPI, est parallèle à celle qui sépare IVG-IMG d'une part, et « réduction embryonnaire » dans les grossesses multiples d'autre part, et on doit rappeler alors que la perspective du maintien de la grossesse a permis de placer la « réduction » hors du champ légal de l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

Ces quelques considérations permettent déjà de refuser l'adage proposé par les tenants du tri embryonnaire : « Le diagnostic géné-

Jacques Testart
Directeur de recherche,
Unité Inserm 355, Clamart

* L'œuf fécondé est un être humain pour le biologiste, de même que celui des bovidés est un être bovin, et celui des souris un être murin. Ne pas confondre cet état objectif avec la qualification de « personne ».

tique pré-implantatoire n'est qu'un diagnostic génétique prénatal précoce... Le recours récent au diagnostic génétique pré-implantatoire pour sélectionner un enfant donneur de cellules, génétiquement compatible avec sa sœur malade, est un exemple qui annonce la nature révolutionnaire de cette technique dans le champ de la médecine prédictive : ce n'est pas pour gagner quelques semaines que le diagnostic génétique pré-implantatoire « plus précoce » a été utilisé mais pour permettre le choix entre plusieurs embryons.

La plupart des praticiens de génétique médicale reconnaissent cette spécificité du DPI par rapport au DPN, mais ils sont souvent incrédules quant à l'avenir de cette nouvelle technique. D'une part, le diagnostic génétique pré-implantatoire est décrit comme trop « lourd » (compliqué, éprouvant, cher) pour échapper à des situations très particulières et sérieusement motivées ; d'autre part, on postule que les velléités de dérive seront contenues par l'appareil médical et social, comme le montrerait l'histoire du diagnostic génétique prénatal. Ainsi, ceux-là soutiennent que, sauf à sombrer dans un régime totalitaire, il n'est rien à craindre du tri précoce des embryons. En réalité, un tel discours regroupe deux regards différents sur la nature du diagnostic génétique pré-implantatoire et sa place dans la médecine prédictive : certains « ne croient pas » à son intérêt, tandis que d'autres, qui sont parfois les mêmes, « ne croient pas » à des usages pervers.

Au-delà des croyances des uns et des autres, nous pensons qu'il faut affronter les réalités. Remarquons d'abord que la crainte d'engendrer un enfant handicapé est immémoriale et raisonnable, et qu'il n'existe aucune définition limitative du handicap quand la place de chacun dans la société dépend de sa conformité à un modèle abstrait et « compétitif ». Ainsi la recherche de l'enfant « idéal » n'est nouvelle que parce qu'elle est prétendue possible.

Une stratégie vraisemblable pour le DPI

Ce qu'il faut examiner pour savoir où le diagnostic génétique pré-implantatoire nous mène, c'est seulement le faisable à moyen terme.

Diminuer les servitudes pour le couple

On sait déjà prélever une biopsie dans le cortex ovarien, très riche en petits follicules surtout chez une femme jeune, et congeler cet échantillon en vue de fécondation *in vitro*

(FIV) ultérieures. Aussi des réserves de gamètes féminins peuvent être constituées à côté de celles des gamètes masculins, limitant les interventions sur la femme à un seul prélèvement ovarien, sans aucun monitoring ni stimulation hormonale.

Produire de très nombreux embryons

Pourvu qu'on soit capable de faire évaluer en ovules les ovocytes contenus dans les follicules primordiaux ainsi conservés, des embryons pourraient être conçus par dizaines. Or des travaux menés dans plusieurs espèces animales montrent la faisabilité de cette démarche. Outre la perspective de cultiver *in vitro* les complexes ovocyto-folliculaires jusqu'à obtenir des ovocytes compétents pour la FIV, il est possible de cultiver ces complexes *in vivo*, éventuellement chez une femelle d'une autre espèce.

Sélectionner l'embryon de « meilleure qualité » génétique

Le grand nombre d'embryons disponibles justifiera l'abondance des tests génétiques pour identifier, au-delà des « maladies particulièrement graves », des prédispositions aux risques de survenue d'affections diverses, voire des probabilités de conformation physique ou mentale. Le nombre limité de blastomères chez ces embryons ne saurait freiner la variété des tests, ces cellules pouvant être multipliées à dessein, ou soumises à des « biopuces » capables de reconnaître de très nombreuses configurations de l'ADN dans une seule cellule.

Transformer en enfant l'embryon choisi

Même si les chances de naissance par embryon transplanté *in utero* n'augmentent pas (environ 10 % aujourd'hui), le clonage embryonnaire ainsi médicalement justifié devrait assurer la naissance d'un enfant à l'issue de tout diagnostic génétique pré-implantatoire pourvu que des clones de l'embryon choisi soit conservés par congélation en vue de transferts successifs. Faire naître un seul enfant à partir d'un embryon, voilà qui devrait réconcilier la bioéthique avec le clonage reproductif !

Quelques questions et un garde-fou avorté

Un scénario comme celui-ci relève-t-il de la science-fiction quand il recompose des techniques, déjà réalisées ou en voie d'aboutissement, au service de fantasmes collectifs qui nourrissent des intérêts professionnels ? La

sélection d'êtres humains par l'élection du mieux-disant moléculaire appartient-elle encore à la « médecine prédictive » ? Existe-t-il une réelle différence entre le choix individuel des enfants dans un cadre d'expertise univoque et celui que proposerait un État bienfaiteur au nom de la carte du « génome normal »* ? Après avoir agité ces questions pendant quinze ans** j'ai voulu, avec Bernard Sèle***, proposer un garde-fou qui serait un engagement des professionnels « pour que le DPI reste un DPN précoce », selon le texte ci-dessous :

Pour certains, le diagnostic génétique pré-implantatoire n'aura jamais d'autres indications que le diagnostic génétique prénatal, pour d'autres il deviendra inéluctablement le moyen eugénique de sélectionner le « meilleur » enfant potentiel, à partir d'une batterie de tests génétiques appliqués aux embryons.

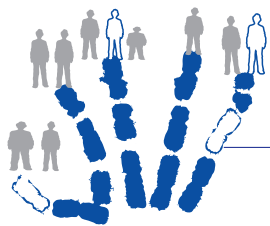
Nous, professionnels de l'assistance médicale à la procréation ou de la génétique médicale, proclamons solennellement notre engagement de veiller à ce que le DPI n'aille pas au-delà de ce qu'autorise le DPN, quels que soient les progrès techniques qui rendraient possible une sélection plus performante qu'aujourd'hui. Puisque la loi ne peut nommer les « pathologies particulièrement graves », il faut qu'elle limite le nombre des paramètres d'exclusion pour que l'assistance médicale à la procréation reste une aide médicale à la procréation et ne devienne pas un moyen de sélection médicalisée de l'humanité. Aussi, nous affirmons notre volonté de tout faire pour que le DPI reste un DPN précoce, en limitant définitivement son intervention à l'établissement du caryotype et à la recherche d'un seul variant pathologique pour l'ensemble des embryons disponibles chez un même couple.

Cette résolution a été diffusée de multiples façons en France et dans le monde : courrier électronique par trois réseaux structurés (Blefo, généticiens, ESHRE) ; courrier postal ciblé sur plusieurs dizaines d'acteurs déjà impliqués dans le diagnostic génétique pré-implantatoire ; distribution aux biologistes des

* On a évité ici l'emploi du terme « eugénisme » parce qu'une amnésie élective de la médecine a conduit à l'assimiler au nazisme (lire Pichot A., Testart J. : « Les métamorphoses de l'eugénisme ». *Encyclop. Univ.* 99-105, 1999).

** *Le désir du gène*. Paris : Flammarion, coll. *Champs*, 1994. *Des hommes probables*. Paris : Ed. du Seuil, 1999.

*** Testart J., Sèle B. « Enquête auprès des professionnels : Pour que le DPI reste un DPN précoce ». *Colloque Embryon 2000*, mai 2000, R 31.



tribunes

Les bases de la médecine prédictive

Blefcu avec demande de communication aux cliniciens. Les réponses sont parvenues par courrier électronique ou postal et fax. Nous considérons que le faible nombre des réponses (87) montre que la plupart des praticiens internationaux de FIV ne sont pas conscients des enjeux et notre inquiétude est aggravée quand les acteurs actuels du diagnostic génétique pré-implantatoire refusent de s'engager ou se déclarent opposés à toute restriction, comme l'illustre cette réponse d'un généticien américain : « *Leave this choice to the people, not to some enlightened self appointed moral dictators* » (laissez ce choix aux gens, pas à quelque directeur de conscience autoproclamé éclairé)...

Un article récent issu d'une autre équipe américaine* se réjouit de la prochaine capacité du diagnostic génétique pré-implantatoire « *to screen for any genetic trait, e. g. stature, baldness, obesity, hair colour, skin colour or even IQ* » (de détecter n'importe quelle caractéristique génétique telle que la taille, la calvitie, l'obésité, la couleur de cheveux ou de peau ou même le quotient intellectuel) et note justement que la plupart des praticiens de l'assistance médicale à la procréation ne sont pas encore conscients de ces enjeux...

Puisque les praticiens ne sont pas seuls concernés, rappelons ce sondage Ifop réalisé en janvier 2000 pour le journal *Eureka* à propos du diagnostic génétique pré-implantatoire. Si 93 % des Français l'approuvent « *pour détecter des maladies génétiques graves* », ils sont encore 53 % (dont 74 % au Front national ...) à souhaiter son usage « *pour améliorer les caractéristiques de l'enfant à naître* ».

Fermer les yeux sur l'évolution prévisible du diagnostic génétique pré-implantatoire relève pour le moins de l'inconscience, souvent de l'irresponsabilité, parfois de la délinquance. ■

La médecine prédictive fera-t-elle partie de la pratique médicale courante de demain ? Quelles seront ses répercussions sur la population ? Propos d'un des pionniers de la recherche sur le génome humain.

Nombreux sont aujourd'hui les colloques, les réflexions sur la médecine prédictive. Elle a ses sceptiques ou même ses détracteurs, mais l'engouement que l'on constate suffit à prouver son intérêt. Il est bien connu « qu'un homme prévenu en vaut deux », ou en termes médicaux que la connaissance du risque offre des possibilités de prévention ou de traitement précoce. Mais cette évidence ne doit pas nous fermer les yeux sur les risques que la médecine prédictive peut entraîner, en particulier celui de créer une angoisse inutile.

Nous définissons la médecine prédictive comme le dépistage d'un individu sain, mais susceptible de développer une affection déterminée. *A contrario*, elle permet de dépister les individus non susceptibles ou même protégés par des gènes de résistance. Ainsi ce concept concerne tout sujet que l'examen clinique, et même les examens complémentaires les plus précis, déclarent indemne de l'affection redoutée.

Une médecine préventive individuelle

En fait, la médecine prédictive diffère de la médecine préventive en ce qu'elle est strictement individuelle alors que la médecine préventive est le plus souvent une médecine de masse, comme par exemple par la vaccination obligatoire. En somme, la médecine prédictive est une médecine préventive individuelle. De plus les études statistiques permettent de mesurer le degré de risque (risque relatif). C'est donc un diagnostic de probabilité quantifié.

On oublie souvent que les premières découvertes de l'existence des gènes de susceptibilité ont été ceux du système HLA*. C'est en effet dans les années soixante-dix que les

* Brenner C., Cohen J. « The genetic revolution in artificial reproduction : a view of the future ». *Human Reprod.* 15 (Suppl S) 111-116, 2000.

Jean Dausset

Professeur, Fondation Jean Dausset

