

Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation.

N° 19 - 18 juillet 1990

Sommaire

[Avis](#)

[Rapport](#)

[Le moratoire a-t-il été respecté ?](#)

[Travaux réalisés à l'étranger dans le domaine couvert par le moratoire](#)

[Travaux sur l'animal dans le domaine des diagnostics génétiques](#)

[Le diagnostic de sexe : sexage](#)

[Le diagnostic d'une anomalie génique](#)

[Le diagnostic chromosomique direct \(souris\)](#)

[Recherches génétiques sur les embryons humains sans bénéfice individuel potentiel](#)

[Recherches génétiques sur les embryons humains à bénéfice potentiel](#)

[Diagnostic de sexe dans les maladies liées à l'X](#)

[Diagnostic spécifique d'anomalies géniques](#)

[Diagnostic de complaisance](#)

[Un dernier point doit retenir l'attention](#)

Avis

Après le délai de réflexion qu'a permis le moratoire, et compte tenu des connaissances scientifiques acquises au cours des dernières années, qui ont permis une meilleure appréciation des problèmes posés, le Comité consultatif national d'éthique arrive aux conclusions suivantes :

1. Les indications médicales du diagnostic génétique préimplantatoire sont exceptionnelles pour les couples infertiles qui pourraient bénéficier de la fécondation in vitro ;
2. Les couples à risque élevé de concevoir un enfant atteint d'une maladie génétique grave peuvent bénéficier de méthodes de diagnostic prénatal qui ont déjà été appliquées largement et ont fait la preuve de leur fiabilité ;
3. Le diagnostic génétique préimplantatoire conduirait à une dérive des indications de la procréation médicalement assistée, et soumettrait des couples féconds aux contraintes et aléas de cette méthode ;
4. Les recherches sur des embryons destinés à être réimplantés comportent des dangers de graves déviations pour le patrimoine génétique humain.

En conséquence, le Comité réaffirme les considérations éthiques de son précédent avis et recommande de ne pas entreprendre de diagnostics génétiques préimplantatoires.

Le développement des connaissances, l'ouverture de nouvelles voies pourraient, pendant les prochaines années, modifier l'état actuel. De nouvelles études seraient alors nécessaires qui fixeraient les règles éthiques qui devraient être respectées.

Rapport

Par son avis du 15 décembre 1986, le Comité consultatif national d'éthique avait proposé, en matière de recherche sur l'embryon, un moratoire de trois ans.

Il convient de rappeler l'objet précis et limité de ce moratoire. Il concerne les seules recherches qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique (diagnostic chromosomique ou génique, diagnostic de sexe) avant transfert.

Le délai fixé est dépassé de quelques mois. Ce retard est sans dommage, car il a permis d'approfondir la réflexion.

Lorsqu'on considère les événements survenus pendant cette durée, les conclusions peuvent être formulées.

Le moratoire a-t-il été respecté ?

Les informations recueillies font penser que le moratoire a été respecté par les équipes françaises. Pour ces équipes, les programmes de recherches dans le domaine couvert par le moratoire n'étaient pas prioritaires, car il y avait des problèmes plus importants à résoudre dans l'amélioration des techniques de procréation médicalement assistée, problèmes nécessitant un effort soutenu.

Travaux réalisés à l'étranger dans le domaine couvert par le moratoire

Quelques travaux sur la mise au point de techniques de diagnostic génétique ont été réalisés sur des embryons humains :

- il s'agit essentiellement de l'évaluation sur des embryons surnuméraires de techniques de diagnostic du sexe utilisant deux méthodes : soit analyse de l'ADN après amplification génique, soit hybridation moléculaire *in situ* avec des sondes fluorescentes reconnaissant le chromosome Y dans des noyaux en interphase ;

- dans le domaine du diagnostic des maladies monogéniques, un récent travail basé sur l'analyse d'une activité enzymatique (HG PRT) responsable de la maladie de Lesch-Nyhan montre qu'au stade de quatre à huit cellules, les activités enzymatiques sont encore d'origine maternelle ; il n'y a pas de travail publié sur des diagnostics spécifiques de maladies génétiques par analyse de l'ADN sur des cellules d'embryons humains.

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'application de diagnostic de maladie monogénique suivi de réimplantation ; mais, tout récemment (avril 1990), a été rapportée l'utilisation de la technique d'amplification et d'analyse de l'ADN du chromosome Y sur des embryons humains *in vitro* pour le diagnostic du sexe suivi de réimplantation des embryons de sexe féminin chez des femmes transmettrices de maladies liées au sexe.

Travaux sur l'animal dans le domaine des diagnostics génétiques

Le diagnostic de sexe : sexage

Chez l'animal, le diagnostic du sexe de l'embryon avant transplantation fait l'objet d'un début d'application commerciale, notamment chez les bovins. L'analyse de l'ADN (sonde spécifique du chromosome Y), après amplification génique, est effectuée à partir du prélèvement d'une dizaine de cellules sur un embryon de six à sept jours (stade blastocyte ; environ 120 à 200 cellules). Le résultat peut être obtenu cinq à six heures après le prélèvement, ce qui permet de réaliser la transplantation dans la journée.

Les résultats sont techniquement bons (80 % des embryons sexués) mais le coût de la

méthode est élevée : c'est le principal obstacle à son développement. Une unité "pilote" regroupant des partenaires industriels devrait prochainement être mise en place en France. La congélation des embryons biopsés devrait contribuer à l'industrialisation de la technologie du diagnostic de sexe. Les recherches menées chez la vache et la souris, espèces dont les embryons supportent bien la congélation, montrent que la survie des embryons biopsés puis congelés dépend étroitement de leur qualité morphologique initiale. Les résultats deviennent médiocres (taux de survie de 10 à 20 % seulement) dès que l'on utilise des embryons dont les taux de survie, sans biopsie, sont seulement de l'ordre de 50 %.

C'est à ce dernier groupe d'embryons qu'il faut aujourd'hui rattacher l'embryon humain : sa biopsie avant congélation ne relève donc que de l'exploit technique.

Le diagnostic d'une anomalie génique

Plusieurs travaux montrent qu'il est techniquement possible de réaliser un diagnostic d'une anomalie génique sur quelques cellules prélevées sur un embryon. Par contre, il n'y a encore aucune donnée montrant que l'on peut en routine effectuer un tel diagnostic, puis transplanter l'embryon dans une femelle receveuse avec des chances raisonnables de succès. L'exemple de souris transgénique porteuse de thalassémie majeure vise avant tout à servir de modèle pour une, encore hypothétique, thérapie somatique.

Le diagnostic chromosomique direct (souris)

Les résultats sont médiocres et non applicables en pratique aux embryons humains. Pour tenter de contourner les difficultés qui rendent aléatoires l'application des techniques actuellement disponibles, plusieurs voies de recherches sont envisagées :

1. Le développement de méthodes de culture *in vitro* à partir d'une (ou deux) cellules prélevées sur l'embryon, permettant d'obtenir une quantité suffisante de cellules assurant un diagnostic fiable. Une recherche approfondie est indispensable dans ce domaine ;
2. Le recours au transfert d'une cellule de l'embryon en entier au-delà de la période actuellement utilisée pour la réimplantation (stade d'environ quatre cellules), ceci dans le but de permettre le prélèvement de plusieurs cellules en vue d'un diagnostic génétique (comme cela se pratique sur les embryons bovins). Ces recherches font surtout appel à des méthodes de co-cultures, non encore évaluées.

Recherches génétiques sur les embryons humains sans bénéfice individuel potentiel

Ces recherches peuvent présenter un intérêt médical, notamment pour la compréhension des variations importantes d'aptitude au développement que l'on observe entre oeufs de même apparence après fécondation *in vitro*.

Encore convient-il de prendre en compte les deux faits suivants :

1. Les différences que l'on peut observer entre diverses espèces de mammifères et l'espèce humaine, dans le déroulement des premières étapes du développement sont secondaires par rapport aux mécanismes communs mis en jeu qui dépendent essentiellement de l'utilisation séquentielle des informations (transcrits maternels, protéines) contenues dans l'ovocyte avant sa fécondation. Ces différences sont d'ordre chronologique, les étapes du développement restent les mêmes ; segmentation, activation du génome de l'embryon, engagement dans la différenciation, perte de la totipotence, organisation des cellules les unes par rapport aux autres, sortie de la zone pellucide.

L'embryon animal (mammifère) est donc en lui-même un bon modèle pour l'embryon humain ;

2. Les événements qui assurent la réalisation des premières étapes du développement sont, chez l'animal, encore peu comprises. Leur nature moléculaire commence seulement à être appréhendée, mais la faible quantité de matériel disponible par embryon limite les possibilités d'étude.

La recherche implique donc l'utilisation de nombreux embryons. Seules quelques espèces de mammifères peuvent répondre à cette exigence : la souris, le cobaye, le rat, voire le lapin ou quelques espèces d'intérêt agronomique. En conséquence, une équipe ne saurait prétendre réaliser des recherches à caractère fondamental à partir du seul embryon humain.

Or, on constate que les équipes travaillant dans un centre de procréation médicalement assistée n'ont, en général, pas une problématique scientifique qui se fonde sur l'utilisation d'un modèle animal. Ces équipes compensent cette absence en présentant de simples projets d'amélioration technique, comme cela a été le cas pendant les trois années du moratoire.

Cette instrumentalisation inutile de l'embryon humain est, à terme, préjudiciable à l'existence d'une recherche sur l'embryon humain. L'avènement proche de nouvelles technologies, comme le transfert nucléaire qui permet le clonage embryonnaire, suscitera un mouvement de rejet de l'opinion alors que ces outils techniques pouvaient permettre de mieux poser des questions essentielles.

Recherches génétiques sur les embryons humains à bénéfice potentiel

Quelles sont les indications médicales possibles de diagnostic génétique avant l'implantation ? Nous n'envisageons que les indications qui pourraient bénéficier des techniques éventuellement disponibles dans un proche avenir, c'est-à-dire, en pratique, les techniques basées sur une analyse de l'ADN après amplification génique à partir d'une, ou mieux quelques cellules.

Diagnostic de sexe dans les maladies liées à l'X

Les progrès de la génétique au cours des dernières années font que, pour un grand nombre de maladies liées au chromosome X, il est maintenant possible de faire un diagnostic prénatal fiable de l'anomalie, donc de distinguer les foetus mâles normaux ou atteints ; ceci exclut un diagnostic de sexe seul qui conduirait à éliminer tous les foetus mâles normaux ou atteints. C'est le cas de la myopathie de Duchenne, des hémophilies et d'autres maladies plus rares. Les indications éventuelles du seul diagnostic de sexe pour d'autres maladies liées au sexe sont devenues exceptionnelles.

Diagnostic spécifique d'anomalies géniques

Le diagnostic prénatal des maladies monogéniques a connu des progrès importants :

- d'une part, grâce au prélèvement précoce de villosités chorales permettant un diagnostic à 10, 12 semaines de grossesse et donc éventuellement une interruption précoce de la grossesse ;
- d'autre part, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, sondes spécifiques des mutations et amplification génique.

Donc, concurremment aux recherches sur les possibilités de diagnostic avant l'implantation, se sont développées des méthodes fiables et rapides de diagnostic prénatal précoce ce qui, sur le plan médical, pose la question de l'intérêt du diagnostic avant l'implantation qui a, en

outre, à faire la preuve de sa fiabilité lors de son application. Les impératifs d'une application d'une technique de diagnostic ne sont pas les mêmes que ceux de la recherche. On ne peut envisager que des techniques parfaitement fiables.

Il faut noter que la demande potentielle de maladies monogéniques est réduite, du fait de la rareté de la plupart de ces affections. En 1989, pour l'ensemble de la France, environ trois cents diagnostics prénatals par biologie moléculaire ont été réalisés. La demande potentielle de diagnostic préimplantatoire ne représenterait donc qu'une petite fraction de ces diagnostics, soit au maximum quelques-uns par an.

Diagnostic de complaisance

On pense au choix d'un enfant du sexe désiré. Le diagnostic chromosomique sur des biopsies de villosités chorales permet déjà le diagnostic de sexe à 9/10 semaines de grossesse, c'est-à-dire dans les délais légaux de l'IVG.

L'expérience des obstétriciens et des cytogénéticiens a montré que les demandes étaient exceptionnelles, et il n'y a pas eu une "dérive" redoutée ; cette situation repose peut-être tout simplement sur l'éthique des médecins impliqués dans ces diagnostics.

Il faut être attentif aux conséquences d'une médiatisation excessive des travaux sur le diagnostic préimplantatoire du sexe qui pourrait susciter une demande accrue.

Un dernier point doit retenir l'attention

Ce sont les contraintes médicales de ces diagnostics génétiques avant l'implantation qui impliqueraient le recours aux techniques de procréation médicalement assistée chez des couples féconds.

Il s'agit donc d'une déviation dans les indications de la procréation médicalement assistée, si des couples féconds entrent dans ce circuit avec toutes ses contraintes et ses aléas.

Sur le plan de l'acte médical : dans le cas d'un diagnostic sur l'embryon *in vitro* et une réimplantation des embryons reconnus normaux, ce n'est que dans 20 % des cas que la grossesse ira à terme bien que l'oeuf implanté soit normal (ce sont les chiffres favorables de succès de la FIVETE (Fécondation *in vitro* et transfert embryonnaire), d'où la nécessité d'analyser un grand nombre d'embryons qui seront conservés congelés en vue d'implantations ultérieures, en cas d'échec ou en cas de désir d'un second enfant.

Avec le diagnostic prénatal *in utero*, tel qu'il est réalisé actuellement, dans le cas, de loin le plus fréquent, de maladies récessives autosomiques ou liées au chromosome X, 75 % des foetus sont normaux ; les grossesses vont à terme avec naissance d'un enfant normal. On remplacerait donc les traumatismes physiques et psychologiques du diagnostic prénatal et de l'interruption de grossesse par les traumatismes physiques et psychologiques de la FIVETE, ceci, chez un couple fécond qui supportera mal des échecs répétés.

On constate que les équipes travaillant dans un centre de procréation médicalement assistée sont, pour la plupart d'entre elles, coupées des recherches effectuées dans le domaine de la génétique et qu'elles n'ont pas une vision claire des difficultés technologiques de l'application des méthodes de diagnostic et des données génétiques des indications médicales.

Il y a un effort d'information et de pédagogie à développer vers ces équipes.