



Le diagnostic préimplantatoire

Introduction , par Marie-Louise Briard	367
Quelques rappels	367
Les problèmes éthiques particuliers liés au DPI	369
Cellule de réflexion de l'Espace éthique	375
Considérations techniques, enjeux cliniques	375
De l'indication médicale à l'option eugénique	379
Les principes d'une décision incontestable	384
Bonnes pratiques et limites du pouvoir d'intervention	389

Dr Marie-Louise Briard*

Une réflexion consacrée au diagnostic préimplantatoire a été menée à l'AP-HP d'octobre 1994 à la fin 1995 sous la présidence de Georges David. Elle a donné lieu à la rédaction d'un rapport soumis à la Cellule de réflexion de l'Espace éthique le 20 juin 1996. Le groupe de travail a abordé essentiellement des problèmes techniques et médicaux, confiant à la Cellule de réflexion la mission de se prononcer sur les problèmes éthiques.

Quelques rappels

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) ou pour reprendre les termes de la loi « le diagnostic biologique effectué à partir des cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* » (art. L. 162-17) concerne les pratiques qui permettent d'effectuer le diagnostic d'une pathologie définie chez l'embryon obtenu par fécondation *in vitro*.

D'après la loi, le DPI ne peut être envisagé que si « le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. » En outre, le DPI « ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifié chez l'un des parents l'anomalie ou les anomalies d'une telle maladie. » (art. L. 162-17)

Bien que le décret traitant spécifiquement du DPI ne soit pas encore publié, les deux décrets parus début juin 1997 font penser qu'il devrait être possible de réaliser des DPI en France dans un avenir proche. Le décret 97-613 du 27 mai 1997 (art. R. 152.8-1 à 152.8.12) traite des « études menées sur des embryons *in vitro* » et le décret 97-578 du 28 mai 1997 (art R. 162-17 à 162-31) régit les centres de diagnostic prénatal pluridisciplinaires. Or, avant de pouvoir réaliser un DPI, « un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire doit attester » que le DPI est également possible.

* Généticienne, hôpital Necker-Enfants Malades.

Quelques précisions sur le plan technique

Une notion essentielle doit d'emblée être soulignée : le DPI n'est pas un acte technique unique. Il résulte de la combinaison de deux actes très distincts relevant de spécialistes différents.

Dans un premier temps, il convient d'effectuer un prélèvement d'une, voire de deux cellules (blastomères) chez un embryon obtenu par fécondation *in vitro* (FIV) au stade de 8 cellules (J3) avant même l'implantation de l'embryon, sans en altérer son devenir. Cet acte relève de la compétence d'une équipe de FIV ayant la pratique de la micromanipulation et disposant d'une autorisation ministérielle.

Le second acte concerne l'examen génétique – ainsi, le terme anglais de « diagnostic génétique préimplantation » apparaît plus conforme que celui de diagnostic préimplantatoire. Cet examen est basé sur le marquage des chromosomes par la technique dite FISH (hybridation *in situ*) ou sur l'amplification d'un segment d'ADN par la méthode PCR qui permet d'obtenir de l'ADN en quantité suffisante pour pouvoir rechercher la ou les mutations à l'origine de la maladie génique.

Du fait de la grande variété des maladies géniques accessibles par génétique moléculaire, on se trouve dans une situation comparable à celle du diagnostic prénatal (DPN) moléculaire effectué par des laboratoires spécialisés – qui doivent également bénéficier d'une autorisation –, certains ayant parfois l'exclusivité d'une pathologie donnée.

Il est difficile de regrouper dans un même site toutes les activités. Une dissociation géographique entre site de prélèvement et d'examen, comme cela existe souvent dans d'autres pays, s'avère nécessaire. Il convient donc de travailler en réseau.

Cependant, on ne peut envisager de réaliser un DPI sans avoir auparavant validé les techniques qui devront être utilisées ; cela conduit à réaliser, préalablement au DPI, des études spécifiques pour chaque couple demandeur afin d'affirmer si, pour ce qui le concerne, un DPI est techniquement envisageable.

Si le DPI est techniquement réalisable, il est possible de distinguer les embryons atteints de ceux qui ne le sont pas et par la suite de ne transférer que les embryons non-atteints. Cependant, le temps imparti pour réaliser un diagnostic sur l'ensemble des embryons est court. En effet, le résultat doit être connu le jour même afin de pouvoir effectuer le transfert des embryons non-atteints en fin d'après-midi.

Le DPI doit être encore considéré comme une technique expérimentale et sa fiabilité n'est pas absolue puisqu'un DPN doit être réalisé par la suite afin de vérifier si l'enfant à naître est bien indemne.

Pour toutes ces raisons techniques, le DPI ne sera jamais aussi facilement disponible que le DPN.

Les indications médicales du DPI

Schématiquement, un DPI peut être envisagé dans deux situations très différentes.

Du fait de la stérilité du couple, une assistance médicale à la procréation (AMP) doit être réalisée. Le hasard fait que le couple est en outre exposé à avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Actuellement, l'AMP est faite et un DPN est réalisé secondairement ; la probabilité d'interrompre la grossesse dépend du risque fœtal encouru. En cas de grossesses multiples – loin d'être exceptionnelles après une AMP –, la probabilité qu'au moins un des enfants soit atteint peut s'avérer élevée et une interruption de grossesse sélective sera réalisée.

Dans d'autres cas, la stérilité féminine ou masculine d'un couple est secondaire à une maladie génétique. Les progrès de l'AMP permettent à ce couple d'avoir maintenant un enfant biologique, mais celui-ci peut être atteint de la même affection que sa mère ou son père, parfois même, l'affection peut s'exprimer de façon beaucoup plus sévère. Dans ces situations, le DPI permettra d'éviter une interruption de grossesse dans la quasi totalité des cas, même si l'on ne peut se passer d'un DPN de sécurité.

L'autre situation bien différente concerne un couple fécond qui, pour des raisons diverses, ne souhaite pas recourir à un DPN en raison de l'interruption de grossesse qui en découlerait si l'enfant est reconnu atteint. Il peut préférer recourir à un DPI. Dans cette situation, le DPI apparaît souvent comme une alternative au DPN.

À côté de ces deux situations où peut être envisagé un DPI au regard de la loi – à condition que l'enfant encourt un risque important d'être atteint d'une pathologie grave non curable et que l'un des parents au moins soit porteur de l'anomalie génétique –, on en évoque souvent une troisième : celle de la femme qui doit recourir à une AMP et qui, du fait de son âge avancé, encourt un risque relativement élevé d'avoir un enfant porteur d'une anomalie chromosomique. Cette indication ne peut actuellement être retenue puisque ni la femme ni son mari ne sont porteurs d'aucune anomalie chromosomique.

Les problèmes éthiques particuliers liés au DPI

La prise en compte des détreesses humaines

Les discussions qui ont suivi les exposés scientifiques et médicaux, ont été axées en grande partie sur les pratiques eugéniques qui pourraient découler du DPI.

À n'en pas douter, le DPI soulève chez nos contemporains plus de questions éthiques que le DPN. C'est en effet au dernier moment qu'a été inclu dans la loi –

malgré l'opposition de certains parlementaires, notamment de sénateurs – l'article 162-17 concernant le DPI qui d'ailleurs « n'est autorisé qu'à titre exceptionnel. » Des risques eugéniques sont mis en exergue plus souvent pour le DPI que pour le DPN.

À bien y regarder, le DPI n'est pas un DPN précoce car les conséquences qui en découlent sont différentes : découvrir après DPI qu'un embryon à J3 (éprouvette) peut développer une pathologie grave, conduit à ne pas le transférer ; découvrir après DPN (prélèvement de villosités choriales) qu'un embryon de 11 à 12 semaines de vie *intra* utérine est atteint et interrompre son développement constitue une situation bien différente. Les généticiens comme les obstétriciens confrontés à la détresse des couples qui ont eu à vivre les douloureux parcours des interruptions de grossesse itératives, sont conscients du traumatisme psychologique que génèrent ces actes.

En réalité, la différence fondamentale relève bien de la possibilité d'exercer un tri en réalisant un DPI à partir du moment où il est possible d'obtenir un nombre important d'embryons et cela plusieurs fois dans une année alors que devant le résultat d'un DPN, la question qui s'impose est bien celle de « laisser naître ou ne pas laisser naître », un enfant qui s'est déjà développé.

Une partie des discussions aurait pu avoir lieu dans le cadre d'une réunion consacrée au diagnostic prénatal. Mais, qui incarne la légitimité de la décision ? Sur quoi se fonde la décision ? Qu'est-ce que la vie ? Qui a droit à la vie ? Qu'est-ce que la normalité et l'anormalité ? Qu'est-ce qu'un handicap ? Comment interfère la société, la collectivité quand se pose le coût d'une prise en charge d'un enfant « pas comme les autres » ? À ces interrogations comme à d'autres questions qui n'ont pas été reprises ici, le généticien – comme les autres spécialistes impliqués dans la médecine foetale – a envie de répondre que face à la détresse d'un couple ou d'une famille, le médecin est là pour leur apporter aide et soutien, même si une vie doit être interrompue et que chaque fois le problème à analyser et à traiter se situe au plan de l'individuel et non pas du collectif.

Cependant, l'embryon doit aussi être défendu, même s'il ne peut faire entendre sa voix et même si la décision relève en définitive du couple. Les traces laissées par une interruption de grossesse restent indélébiles ; c'est dire toute l'importance de l'accompagnement psychologique qui devrait être apporté au couple.

Il est souhaitable d'analyser maintenant plus en avant les propos spécifiques concernant le diagnostic préimplantatoire.

À partir du moment où l'on accepte l'idée qu'un DPN soit réalisé pour une pathologie, on devrait également accepter celle d'un DPI, s'il est techniquement possible, à condition que le DPI ait la même qualité et la même fiabilité que le DPN. Tel n'est pas le cas de tous les DPI.

La dérivation eugénique

Ainsi, pour certaines pathologies touchant exclusivement les garçons (maladies liées à l'X) ou pour certaines familles, le DPI ne peut être réalisé alors qu'un DPN tout à fait fiable est possible. Toutefois un DPI peut être proposé afin de distinguer les embryons du sexe masculin et féminin et donc de ne transférer que les filles non-exposées à être elles-mêmes atteintes. Mais une fois sur deux, elles sont conductrices et peuvent mettre au monde des fils atteints alors que parmi les embryons de sexe masculin non-transférés, un sur deux est indemne et aurait une descendance indemne. Un tel DPI soulève, à n'en pas douter, des questions éthiques, car le DPN ne conduirait à n'interrompre la grossesse que pour un garçon atteint. Mais si l'on a la possibilité de choisir, pourquoi transférer une fille reconnue conductrice alors que des embryons de sexe féminin non-porteurs seront congelés ? Ce même dilemme se pose pour les maladies récessives autosomiques : pourquoi transférer indifféremment homozygotes sains et hétérozygotes alors que l'on a le choix ? Doit-on accéder à la demande d'un couple qui réclame le non-transfert d'embryons porteurs du gène délétère alors que ces embryons ne développeront jamais la maladie ?

La dérivation eugénique s'insinue de façon sournoise, sous le prétexte fallacieux que l'on dispose d'embryons totalement indemnes, tout du moins pour une pathologie. Accepter cette demande ou prendre soi-même cette décision, c'est sans nul doute, franchir une barrière dangereuse, celle qui consiste à supprimer des individus en fonction de leur patrimoine génétique et non pas seulement à éviter la naissance d'enfants, voire d'adultes handicapés.

Cette possibilité de tri n'existe pas pour le diagnostic prénatal. Il ne viendrait pas à l'esprit d'un généticien d'engager un diagnostic prénatal simplement pour dépister des porteurs sains, ni à un obstétricien d'interrompre une grossesse dans un tel cas. Mais la vie est plus avancée et il n'y a pas de choix puisque la grossesse est unique. Cependant, de telles demandes ont été formulées par des couples, par exemple celle d'un homme hémophile qui ne voulait pas donner naissance à une fille sachant qu'elle serait conductrice obligatoire. Cet homme souhaitait un diagnostic de sexe afin d'interrompre la grossesse si une fille était attendue. Toutefois, si cet hémophile est stérile, accéderait-on à sa demande de n'implanter que des embryons masculins ?

Ainsi, est-on passé progressivement d'une demande légitime d'un DPI, réalisé pour « une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » au non-transfert après une sélection d'embryons, sous prétexte, qu'ils étaient porteurs d'un gène délétère. D'un eugénisme négatif qui conduit à éviter la naissance d'un enfant voué à un handicap lourd incurable, on est passé à un eugénisme positif qui consiste à favoriser la naissance d'un enfant non-

porteur d'un gène délétère. Qu'advient-il de ces embryons non transférés et congelés ? Auront-ils le droit de naître grâce à leurs parents biologiques ou à un couple prêt à les accueillir ? Qui connaîtra avant même qu'ils soient nés « l'anomalie dont ils sont entachés » ? Qui décidera de leur droit à naître ? Un couple, un médecin-clinicien, un biologiste ? Des garde-fous doivent être mis en place pour que le DPI demeure un moyen permettant à des couples confrontés à la douloureuse situation d'une pathologie grave d'avoir la possibilité de mettre au monde un enfant sain.

Cependant, d'autres demandes vont avoir lieu et induiront des problèmes éthiques encore plus délicats. Schématiquement, on peut concevoir trois cas différents :

- certaines pathologies, autosomiques dominantes notamment, ne sont pas d'emblée considérées comme étant d'une particulière gravité. Même si elles ne sont pas réellement curables, elles se manifestent souvent tardivement au cours de la vie et ont pour spécificité d'être d'expressivité variable. Les personnes qui en sont atteintes hésitent souvent à recourir au DPN qui pourrait conduire à une interruption de grossesse. Décider de ne pas laisser naître un enfant atteint de la même affection, revient en quelque sorte à nier leur propre droit à l'existence et se condamner à ne pas vivre. De ce fait, ces personnes ont beaucoup de difficultés à prendre une telle décision. Le DPI apparaît alors comme la méthode qui devrait leur permettre de ne pas transmettre la maladie et ainsi « d'interrompre la chaîne » ;
- un couple stérile est contraint de recourir à une AMP, mais il expose son enfant à développer une pathologie relativement sévère mais tardive. Il peut aussi lui transmettre un gène de susceptibilité à une maladie – sans d'ailleurs savoir s'il développera réellement cette maladie. Pourquoi ne pas recourir alors à un DPI dès lors qu'il est réalisable ? C'est ainsi que des DPI ont été réalisés chez des couples stériles alors que selon toute vraisemblance, une AMP en vue d'un DPI n'aurait pas été engagée pour un couple fécond confronté à une pathologie comparable ;
- enfin, dans un avenir qui n'est sans doute pas très éloigné, il sera possible de tester plusieurs gènes bien que ne disposant que d'une cellule embryonnaire. La tentation sera alors grande de vérifier certains facteurs de prédisposition pour diverses maladies et de ne pas se cantonner à la seule recherche du gène de la maladie familiale. C'est dans cet aspect prédictif potentiel que réside le risque eugénique.

Si le DPI se limite à palier le risque de récurrence d'une maladie monogénique dont la mutation a été caractérisée, il n'apparaît pas qu'il y ait de réelle dérive eugénique. Cependant, il faut aussi tenir compte de l'évolution sociale et de la survenue de tels progrès techniques dans un monde en complète transformation socio-culturelle. Si la loi française est remarquable car elle fixe bien de réelles limites au DPI, la législation de certains pays voisins apparaît plus libérale ; cela peut constituer la source de réels conflits de valeur à l'échelon européen.

Le statut de l'embryon

En fait, les pratiques du DPI sont parmi celles qui ont déjà déclenché et vont déclencher le plus de passions. Le DPI touche à la fois au concept du statut de l'embryon, et à son droit de bénéficier d'un diagnostic en vue d'un meilleur traitement. Mais qui va traiter un embryon malade à ce stade avant de le laisser naître, alors qu'il y a des frères et sœurs indemnes qui peuvent vivre comme lui sans qu'il soit nécessaire de les traiter ? Comme le DPN, le DPI nous contraint sans arrêt à essayer de définir l'anormalité alors que l'on ne saurait la définir. Mais là encore, nul ne saurait dresser des listes de pathologies qui conduiraient à ne pas laisser naître les individus qui en sont touchés. Comment pourront vivre alors ceux qui y ont échappé ?

Comme justification à ces pratiques, on avance volontiers qu'il est légitime pour un couple directement impliqué de décider de son avenir et de celui de ses enfants. On avance également que ces couples sont aussi en droit de demander à ne pas subir inutilement des souffrances et l'on sait que chacun réagit différemment devant une situation similaire. Selon l'évolution qu'aura le DPI dans notre pays, avec l'encadrement tel qu'il est défini actuellement, il sera possible de juger si les demandes de nos contemporains ont conduit réellement aux dérives eugéniques annoncées.

Le diagnostic préimplantatoire

20 juin 1996

Invités experts

Pr Georges David (président du groupe de travail sur le diagnostic génétique préimplantatoire, AP-HP), Dr Marie-Louise Briard (génétique médicale, hôpital Necker-enfants Malades), Marie-Jeanne Dureux-Brouillaud (siège AP-HP).

Membres de la Cellule de réflexion de l'Espace éthique

Michel Baur, Emmanuel Hirsch, Dr Jacques Lebas, Pr Arnold Munnich, Martine Nouvian, Jean de Savigny, Pr Adolphe Steg, Dr Marcel-Louis Viillard.

Considérations techniques, enjeux cliniques

Georges David

Le groupe de travail sur le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) remercie l'Espace éthique d'avoir répondu aussi promptement à sa demande de soumettre son rapport aux membres de la Cellule de réflexion. Le groupe a travaillé d'octobre 1994 à fin 1995. Le rapport a été rédigé en avril. Voilà que l'on aborde aujourd'hui ce niveau éthique, étant bien entendu que ce rapport couvre des problèmes techniques et médicaux.

Le terme diagnostic préimplantatoire est ambigu. Les anglais adoptent plutôt l'expression plus précise de diagnostic génétique préimplantatoire. Il s'agit d'un diagnostic effectué sur l'embryon obtenu obligatoirement par fécondation *in vitro* sur lequel se fait un examen dans les deux ou trois premiers jours de la vie. Ce diagnostic constitue le pendant en amont du diagnostic prénatal (DPN) qui se pratique déjà maintenant au cours de la grossesse mais plus tardivement, soit par biopsie des villosités chorales, soit par ponction amniotique. Il reste évident que, intervenir dès les premiers stades de la vie sur l'embryon *ex utero* modifie complètement les données du diagnostic prénatal.

On pouvait juger qu'il était prématuré d'étudier un tel problème puisque la loi est telle qu'elle a seulement entrouvert la porte à la possibilité de pratiquer en France le DPI (diagnostic préimplantatoire) mais que les décrets d'application ne sont pas actuellement promulgués. Même si l'on considère le niveau international, le

développement de cette technique est encore extrêmement modeste. En juin 1995, quand a été réalisé un bilan global de l'activité de toutes les équipes internationales, il n'y avait que 32 enfants nés après avoir subi un DPI et on dénombrait une centaine de tentatives. Il convient de garder à l'esprit cette proportion. Néanmoins, le groupe s'est félicité de l'initiative que l'on doit à Jean de Savigny, d'amorcer une discussion au moment opportun – avant d'être entré dans la phase d'application – afin de tenter de dominer dès le départ, le développement d'une technique qui pose des problèmes si nouveaux.

L'article qui concerne spécifiquement ce DPI ne le dénomme pas ainsi. En effet, la loi du 29 juillet 1994 a beaucoup joué sur la sémantique à propos de tout ce qui concerne la procréation. Elle est passée de la procréation médicalement assistée (PMA) à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Le don d'embryon est devenu l'accueil d'embryon.

Pour ce qui le concerne, le diagnostic génétique préimplantatoire est dit « diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* ». Il n'est autorisé qu'à titre exceptionnel et dans les conditions suivantes : il est nécessaire que le médecin qui relève des centres bénéficiant d'une autorisation, atteste que le couple – du fait de sa situation familiale – présente une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le législateur introduit ici, une nuance par rapport à ce qu'il déclare à propos du diagnostic prénatal prescrit quand il y a suspicion de maladie d'une particulière gravité, mais sans spécification de la notion d'incurabilité au moment du diagnostic. Cette exigence étant seulement réservée à l'éventualité d'une interruption de grossesse. S'agissant du DPI, c'est donc pour la pratique elle-même que le législateur introduit ce verrou de sécurité supplémentaire. De plus, le DPI ne peut viser qu'à la recherche d'une affection très précise susceptible d'affecter l'enfant. En France, les décrets d'application ne sont pas encore parus, donc au terme de la loi, il n'y a pas encore de possibilité de réaliser ce DPI. Retenons le caractère très restrictif de la loi en la matière.

Marie-Louise Briard

Le DPI pourrait avoir lieu dans deux situations.

La première – la plus confortable – qui est celle d'un couple stérile obligé de recourir à l'assistance médicale à la procréation et qui présente également un problème génétique. L'agénésie (la stérilité) pouvant être elle-même liée à un problème génétique : par exemple, l'agénésie des déférents liée à une mucoviscidose. Si de tels couples sont traités, il est important de pouvoir leur proposer un DPI. Néanmoins, d'autres questions restent posées. Par exemple, lorsqu'on réalise un DPI, on cherche chez l'enfant le gène de son père et de sa mère. Toutefois, il peut n'avoir

hérité que d'un seul gène d'un de ses parents. Dès lors, on peut être tenté de ne pas réimplanter les embryons hétérozygotes alors que, par ailleurs, ils sont tout à fait normaux. Cela pose donc des questions d'ordre éthique.

L'autre situation est celle où l'on considère que le DPI pourrait constituer une alternative au diagnostic prénatal. Un couple qui aurait vécu difficilement plusieurs interruptions de grossesse à la suite d'un diagnostic prénatal, pourrait bénéficier d'un DPI de nature à éviter l'épreuve d'une nouvelle interruption de grossesse. En ce cas, le couple devra nécessairement recourir à ce qui peut lui paraître comme une autre épreuve : l'assistance médicale à la procréation. De nombreux embryons vont être créés afin d'être en mesure d'en sélectionner un. Dès lors, nous voilà confrontés à la question de l'eugénisme à laquelle nous renvoie la création d'embryons. Après tout, pour échapper à un risque génétique pourquoi ne pas bénéficier du diagnostic préimplantatoire ?

D'autres situations se présentent. Certaines stérilités masculines sont dues à une anomalie du gène de la masculinité situé sur le chromosome Y (10 % des stérilités). En traitant ces stérilités, on rendrait la stérilité héréditaire. Ainsi, il serait utile de faire un DPI, par exemple pour ne sélectionner que les filles.

Interrompre une grossesse après un diagnostic prénatal donne au parent concerné le sentiment de ne pas avoir lui-même le droit d'exister, puisque, de fait, on ne reconnaît pas à cet enfant le droit de venir au monde avec un même handicap. Le DPI est susceptible d'atténuer ce sentiment à tant d'égards douloureux. Toutefois, sur le plan éthique, nous risquons alors d'être soumis à des demandes qui ne seraient pas recevables dans le cadre du diagnostic prénatal. Dans l'indication de DPI, nous ne devrions admettre que les sollicitations qui ne présenteraient pas d'ambiguïté au regard de l'interruption de grossesse. Le DPI représente un peu la loi du tout ou rien.

Georges David

Effectivement, le premier problème que pose le DPI est de nous confronter au risque de faciliter l'interruption de la vie de l'embryon sans avoir à pratiquer une IVG.

Adolphe Steg

Sur le plan de la technique, le DPI est-il extrêmement difficile à réaliser ? D'autre part, quelle en est la fiabilité ?

Arnold Munnich

Du point de vue technique, le DPI implique actuellement une procréation médicalement assistée réalisée dans un tube à essai. Cela consiste à assembler deux gamètes *in vitro* et à développer un embryon en laboratoire. Il existe techniquement

des pré-requis qui ne sont pas évidents. Une commission a identifié ces préliminaires.

Il faut tout d'abord avoir bénéficié d'une expérience de la fécondation *in vitro* chez l'animal : récupérer des œufs fécondés, une cellule, maîtriser la culture de l'embryon, parvenir par la suite à la micro-manipulation d'un embryon humain. La première étape cellulaire doit être expérimentée sur des modèles animaux.

La deuxième étape – la plus importante pour un généticien – consiste à être certain de maîtriser parfaitement les données moléculaires de la maladie génétique dont il s'agit. Donc, il faudra bien avoir caractérisé au préalable l'anomalie génétique causale. La cellule avec ses deux chromosomes est testée pour une mutation qu'il faut nécessairement avoir préalablement caractérisée. Cela implique que l'on dispose déjà d'une aptitude à dépister une mutation sur un modèle animal, à repérer dans une cellule la présence d'un transgène. Telles sont en quelque sorte les gammes d'exercice qui nous permettent de prouver que l'on est capable de maîtriser les étapes moléculaires.

Toutefois, des difficultés subsistent. Car en pratiquant la PCR – Polymérase chain réaction : l'amplification en chaîne – on n'utilise qu'une seule cellule. Nous sommes donc à la merci d'une erreur, par exemple s'agissant de l'enzyme qui effectue la photocopie, la « polymérase ». Il n'existe donc pas de possibilité de contrôle strict, ce qui ne rend pas évident un diagnostic alors que nous ne disposons d'aucune possibilité de confirmation.

Le dernier domaine présentant des difficultés est celui des maladies génétiques dont les mutations causales n'ont pas été identifiées. Dans ce cas, nous ignorons l'erreur causale de la maladie, bien que nous disposions de méthodes indirectes qui permettent de dépister les chromosomes parentaux porteurs de l'anomalie (chez 20 % des parents d'enfants porteurs de la mucoviscidose). Cette approche indirecte est encore plus difficile à réaliser, car il faut trouver des marqueurs extragéniques capables de suivre les facteurs de l'anomalie et les tester sur une seule cellule.

En 1994, 138 DPN (diagnostics prénataux) de mucoviscidose ont été réalisés ; en 1995 le chiffre atteindrait 150 DPN. Au cours de l'année 1994, on a effectué en France 410 diagnostics prénataux ; en 1995 la progression atteindrait le chiffre de 455. D'après nos estimations au sein de l'AP-HP, le nombre de situations justifiant un DPI est très limité. Compte tenu de cette réalité objective et des difficultés techniques de cette pratique, j'estime qu'il ne conviendrait pas de multiplier les centres susceptibles de réaliser ce type de diagnostic.

Adolphe Steg

Mais est-ce que la méthode est sûre ?

Marie-Louise Briard

Non ! Un diagnostic prénatal doit compléter le DPI. Cela va tellement loin que, lorsque l'on réalise un diagnostic de sexe lié à X, dans beaucoup de cas on favorise la naissance des filles par un DPI. Ainsi, quand on pratique un diagnostic de sexe, nous n'avons pas recouru aux techniciens hommes au cas où l'on perdrait quelques cellules qui seraient amplifiées, de telle sorte que l'on obtiendrait un diagnostic du sexe non pas de l'embryon mais du technicien qui a manipulé !

Arnold Munnich

Les risques d'erreur restent malgré tout faibles. Le bénéfice est pourtant évident pour les couples engagés dans ce type de grossesse. Ils sont ainsi moins exposés à l'éventualité d'une IVG réalisée à 9 semaines sur la base d'un diagnostic prénatal.

De l'indication médicale à l'option eugénique

Jean de Savigny

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris a décidé de constituer la commission présidée par Georges David afin de déterminer l'intérêt clinique du DPI, le volume d'activité prévisible, l'organisation souhaitable, les conditions pour que cela se passe bien, et finalement, les problèmes éthiques posés. Sur tous ces points, nous avons été très éclairés par les résultats de la commission et nous nous sommes félicités de cette réflexion très en amont avant de découvrir que ce que nous craignons, c'est-à-dire 10 équipes de l'AP-HP en ordre dispersé se sont lancées dans le DPI dans l'intérêt de la recherche et aussi de sa médiatisation.

Je me pose une question politiquement incorrecte en entendant tous les propos que nous développons : l'eugénisme est-il vraiment condamnable ? Pourquoi autorise-t-on certaines pratiques afin d'éviter des maladies graves, incurables et pourquoi ne les autorise-t-on pas s'agissant de pathologies moins graves, voire guérissables ? Où se situe la limite ? En pratiquant la fécondation *in vitro*, les biologistes observent les cellules et exercent un choix, une sélection. Sans être scientifique, on est pourtant surpris par ce type de démarche qui ne semble pas aller de soi.

Ma dernière considération concerne la recherche. Lorsque l'on ne dispose pas du droit de pratiquer une recherche, on est condamné à bricoler. Le législateur a cru faire œuvre éthique en interdisant la recherche sur l'embryon. En suivant les travaux de cette commission, j'ai découvert que ce qui n'est pas éthique relève plutôt de ne pas pratiquer de recherche sur l'embryon car, dans ce cas, la recherche s'effectue avec le soin. En pratiquant le soin, on acquiert une connaissance qui n'est pas légalement accessible par la voie de la recherche !

Marie-Louise Briard

Les études sur l'embryon vont être autorisées.

Arnold Munnich

Il y a eu un mot mythique : celui d'expérimentation. Les sénateurs ont tressailli quand il a été question d'expérimentations !

Georges David

Il conviendra de reprendre ce point particulièrement car la terminologie est tout à fait importante et mérite d'être précisée par le législateur.

J'aurais proposé que nous revenions sur le risque eugénique. Le DPI est souvent présenté – d'une manière un peu trop angélique ! – avec des avantages qui constituent précisément aux yeux de beaucoup, le risque d'une telle dérive. Cela procède en particulier du fait qu'il supprime l'interruption de grossesse. En effet, sur la dizaine d'embryons que l'on obtient à chaque FIV (Fécondation *in vitro*) on disposera toujours, après examen génétique, d'un certain nombre qui ne seront pas atteints, pouvant ainsi être transférés et permettant de poursuivre la grossesse. C'est précisément là que les opposants au DPI trouvent les raisons de leur crainte majeure dans le risque d'une extension abusive des indications.

Cette dérive pourrait revêtir deux aspects :

- l'application du DPI à des pathologies limites, voire à de simples prédispositions dans le cadre de la médecine prédictive ;
- l'élimination, dans des pathologies graves comme la mucoviscidose, des embryons simplement porteurs de la tare (hétérozygotes) alors que seuls les homozygotes développeront la maladie.

Avec ce dernier exemple, on comprend bien qu'en passant de l'élimination des porteurs de la maladie aux simples porteurs de la tare, on franchirait la limite séparant l'indication médicale de l'option eugénique. On constate ainsi que, dès à présent, la vigilance à l'égard de la dérive eugénique s'impose.

Marie-Louise Briard

Il n'est concevable de pratiquer un DPI que si nous connaissons déjà le risque auquel un couple est confronté. Il n'est donc pas question d'effectuer un tri afin d'aller chercher telle ou telle anomalie. Dès lors que nous ne disposons que d'une cellule, il faut que le risque soit défini. Cette prise en compte initiale d'un risque préalablement connu doit nous permettre d'éviter la dérive génétique eugénique.

L'eugénisme constitue-t-il une sélection au plan individuel d'un couple ou à l'échelle d'une population ? Il a été déjà reproché à un généticien proposant à un couple un

diagnostic prénatal ou une interruption de grossesse de pratiquer l'eugénisme. Mais on oublie alors de prendre en considération les effets positifs de la naissance d'enfants qui vont parfaitement bien et dont la naissance a été rendue possible du fait des informations issues du DPI. J'estime que les avantages compensent largement les inconvénients, pour autant que nous adoptions une démarche rigoureuse.

Arnold Munnich

Le DPI vous paraît-il plus eugénique que le diagnostic prénatal ?

Emmanuel Hirsch

Pour en avoir déjà parlé avec Marie-Louise Briard, j'ai cru comprendre que certains couples ayant déjà vécu l'événement douloureux que représente la naissance d'un enfant atteint d'une pathologie génétique, renonceraient à une grossesse s'ils ne bénéficiaient pas de l'assurance scientifique que vous êtes désormais en capacité de leur apporter. De telle sorte que l'on peut admettre qu'au contraire d'une démarche *a priori* eugénique, vous contribuez plutôt à l'aboutissement de projets parentaux dans un contexte délicat.

Cela étant, il est important que nous prenions en compte les dérives extensives de ces méthodologies dont rien ne nous indique qu'à terme, elles puissent trouver un champ d'application différent de celui pour lequel elles ont été conçues. Une fois encore, la définition d'un cadre et de limites clairement établis devraient constituer les principes justifiant la mise en œuvre de ces techniques. Toutefois, il importe d'antérioriser certaines demandes qui ne manqueront pas d'émerger du fait même des acquis que représentent ces nouvelles possibilités.

Dès lors que l'on vise au risque zéro et que simultanément les professionnels de la santé et leurs institutions ont conscience du champ évolutif des responsabilités dont on les investit, il n'est pas du tout certain que l'on ne recourt pas de manière plus routinière au DPI. Les conséquences évidentes d'un point de vue éthique et plus globalement au regard de nos principes sociaux ou civilisationnels sont à ce point significatives qu'elles devraient pour le moins nous inciter à une retenue et à l'expression de règles intangibles.

Quant au débat sémantique autour de la notion d'expérimentation, je ne suis pas certain qu'il soit sans intérêt, tout particulièrement aujourd'hui. Au nom de l'expérience, de la liberté du savoir, de l'intérêt de la connaissance avec tous les mythes induits par ces conceptions, certains justifient des initiatives dont on doit être en mesure de contrôler et de valider la légitimité. Le possible, le concevable ne sont pas pour autant toujours acceptables, voire compatibles avec les valeurs qui soutiennent une conception humaine de nos responsabilités. Nous gagnons à croiser nos expériences, nos acquis mais aussi nos convictions afin de nous prémunir de toute dérive irrémédiable.

Georges David

L'eugénisme est justement cela : dans l'action médicale le passage de l'individuel au collectif. Le médecin ne doit avoir pour préoccupation que l'intérêt de la personne qui lui est confiée. Comme nous l'avons déjà constaté, la dérive menace dès lors que l'on en vient à utiliser le DPI pour l'élimination d'embryons simplement porteurs d'une tare. Ce risque peut s'avérer très sournois. En effet, si l'on doit choisir deux embryons à transférer pour la poursuite de la grossesse et que l'on dispose de quatre embryons – deux porteurs et deux non-porteurs – n'y aura-t-il pas tendance à préférer ceux qui sont non-porteurs ? C'est bien là que se situe le risque d'un eugénisme doux et insensible dont la motivation ne répond plus à des considérations individuelles mais à des enjeux relevant de l'intérêt collectif.

Emmanuel Hirsch

Aujourd'hui, je ne suis pas du tout convaincu de l'autonomie et de la neutralité reconnues au médecin face aux pressions socio-politiques, voire économiques. Dès que vous disposez de techniques susceptibles de prémunir la société de risques ou de coûts qu'elle estime à un moment donné inacceptables, j'ai du mal à apprécier les moyens dont vous êtes dotés pour réfuter ces incitations, ces demandes.

D'autant plus, qu'idéalement le DPI peut être compris comme une liberté acquise par l'homme sur les lois de la nature, en d'autres termes comme un bien, voire un droit qui évite souffrances inutiles et dépenses indues. Nous voilà confrontés à un conflit de valeurs et d'intérêts qu'il nous faudrait pouvoir instruire dans le cadre d'un débat pluraliste mais plus encore indépendant ; on sait à quel point il est difficilement concevable, si ce n'est dans un cadre éthique spécifique et indépendant comme celui dont nous pouvons bénéficier au sein de l'AP-HP.

Il serait vain de se voiler pudiquement la face. Confronté aux aspirations sociales souvent ambivalentes, aux compétitions des équipes scientifiques, aux considérations d'ordre économique – y compris celles des industriels – comment résister à ce qui apparaît avant tout comme un progrès qui dissimule hâtivement toute crainte d'eugénisme ? Le fait même d'évoquer en commission le risque d'eugénisme donne le sentiment de l'avoir exorcisé !

Arnold Munnich

On constate certes un risque de dérive. N'est-il pas « eugénique » d'éviter de réimplanter un embryon hétérozygote au seul motif que l'hétérozygotie pour la mucoviscidose pourrait constituer un facteur de prédisposition aux bronchites chroniques ? Mais, dès que la technique du DPI sera diffusée, on risque fort de ne pas pouvoir contrôler son extension à la vérification d'autres gènes.

Même si nous ne disposons que d'une seule cellule, l'accès à plusieurs paires d'amorces permet de tester plusieurs gènes. Dès lors, peut apparaître la tentation de vérifier le gène majeur responsable de la maladie et d'inclure également des tests pour d'autres facteurs de prédisposition pour d'autres maladies comme le diabète, l'hypertension artérielle ou le cancer du sein. C'est dans cet aspect prédictif potentiel que réside le risque eugénique. Tant qu'on s'en tient au risque de récurrence d'une maladie monogénique bien caractérisée à mutation connue, il n'y a pas de risque eugénique. En cas de diagnostic prénatal, il n'y a qu'un fœtus en croissance, alors que s'agissant du DPI, nous pouvons disposer d'une population d'embryons. On peut donc sélectionner l'un d'entre-eux, en fabriquer un certain nombre : de telles pratiques peuvent aboutir à des pratiques eugéniques.

Georges David

Les problèmes éthiques que soulève le DPI représentent – comme beaucoup d'autres – la conséquence de progrès technologiques.

Ces évolutions sont induites non seulement par les possibilités de réalisations purement techniques mais aussi par les évolutions socio-culturelles. Par exemple, le risque d'artificialisation de la procréation n'est pas dû seulement à l'invention de la FIV. Il procède également d'une évolution sociale liée au fait que l'âge de la maternité recule continuellement, provoquant l'augmentation de la proportion de couples infertiles. Ce sont des phénomènes qui se sont accélérés au cours des deux dernières décennies. Il nous faudrait mieux les identifier et inciter la société à prendre en compte ses propres responsabilités.

La tendance qui vise à attribuer certaines difficultés aux seuls progrès techniques ne tient pas assez compte des éléments constitutifs d'une réalité plus complexe qui dépend de la conjonction d'une offre technique avec une demande socio-culturelle.

Emmanuel Hirsch

En créant le dispositif des CECOS (Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains), Georges David a été attentif à la définition de règles éthiques extrêmement rigoureuses. Avez-vous le sentiment que les règles imposées en matière de DPI sont aussi strictes ?

Marie-Louise Briard

Avec le DPI, nous disposons du pouvoir de ne pas faire naître.

Les principes d'une décision incontestable

Marcel-Louis Viillard

Aborder le thème de l'eugénisme, cela renvoie à la question de la vie, à celle du droit à la vie. Qui décide ? Qui suis-je pour décider ? Suis-je suffisamment extérieur pour dire ce qui est bien, ce qui est bon, ce qui est digne de vivre ou d'être vécu ? N'évoque-t-on pas également la délicate question de ce qui est normal et de ce qui est anormal ? Quand je parle du tout autre, ce n'est pas nécessairement selon des références religieuses. Derrière la crainte de l'eugénisme, n'apparaît-il pas la crainte que faute de recours au DPI, on se retrouvera confronté à l'IVG. Le DPI ne deviendrait-il pas un remède anti-IVG, avec les possibles dérives qui peuvent se concevoir facilement dans notre société ?

Deux cellules, est-ce que c'est la vie ? S'agit-il d'une vie humaine portant la signification particulière à notre humanité : plus que celle d'un avenir, celle d'un désir d'être ?

En ce qui concerne la législation, comment légiférer quand il s'agit de la dimension spirituelle, de la relation au tout autre, à Dieu, au destin ? Comment généraliser, surtout dans une société multiculturelle comme la nôtre ?

Qui incarne la légitimité de la décision ? La mère, le père, le médecin, l'autorité religieuse ou morale ? Sur quoi se fonde la décision, si l'on admet que l'embryon est un être en advenir ou un désir d'être potentiel ?

Vivant avec un enfant qui n'est pas comme les autres, dès lors que l'on est parvenu à surmonter l'épreuve du deuil de l'enfant rêvé et que l'on a accepté de voir naître cet enfant réel, on est extrêmement angoissé par la possibilité de se dire que cet être aimé, probablement plus que tout au monde, on aurait pu l'empêcher de vivre. D'où un immense sentiment de culpabilité. C'est à ce niveau que se situe la licéité de la décision. Qui peut décider ?

Pour vous qui intervenez au stade de la procédure scientifique, en quoi interfère la notion de coût de cette prise en charge de l'anormalité ? Un enfant « pas comme les autres » représente une dépense importante pour la collectivité. Cette notion de poids économique ne risque-t-elle pas d'induire des décisions incompatibles avec nos valeurs, en dépit des résolutions éthiques manifestées par les généticiens ? Quel sera le seuil de résistance à de telles pressions ?

Marie-Louise Briard

Nous ne soutenons pas comme il conviendrait de le faire les personnes qui ont été confrontées à la nécessité d'une interruption de grossesse. Ne se sentant pas suffisamment entourées, elles souhaitent tout entreprendre afin d'éviter qu'une telle

situation se renouvelle. D'autre part, il est vrai que les associations de malades ou de parents d'enfants malades sont plus favorables au DPI qu'au dépistage prénatal. Face à la détresse de familles qui subissent trois ou quatre interruptions de grossesse successives, on éprouve le sentiment qu'il nous faut leur proposer une autre alternative.

Il est important que les techniques existent et que l'on puisse les faire évoluer. Certaines personnes considèrent même que la notion de diagnostic préimplantatoire renvoie à une certaine conception de la thérapeutique. À terme, nous serons peut-être en mesure de développer des approches susceptibles de traiter le dysfonctionnement du gène. Lorsque l'on pratique une procréation médicalement assistée, le risque de mettre au monde un enfant présentant une mucoviscidose est estimé à 25 %. Toutefois, on constate aussi beaucoup de grossesses gémellaires (25 % à 30 %). Avec des jumeaux, on passe alors de 25 % à 43 % d'indications justifiant l'interruption de la grossesse. Pour des triplés, il s'agit de 65 %. Dans ces cas-là, le DPI s'impose. Il paraît intolérable de recourir à l'AMP pour interrompre la grossesse !

Georges David

Parmi les nombreux problèmes soulevés par Emmanuel Hirsch et Marcel-Louis Viallard, je retiendrai celui de la responsabilité de la décision. La légitimité de la décision relève de la volonté du couple directement impliqué. On peut toutefois admettre que le médecin ait à faire valoir l'intérêt de l'embryon. On a également évoqué les contraintes d'ordre économique qui pourraient influencer sur nos décisions médicales. Il s'agirait d'une dérive sociale qui ne pourrait en rien procéder d'une démarche médicale. C'est là où nous devons situer nos résolutions éthiques et déontologiques à leur niveau le plus élevé.

Martine Nouvian

Vos positions sont celles de scientifiques. Pour des parents qui suivent ce chemin, l'embryon représente une réalité humaine essentielle. Cela signifie qu'ils peuvent être parents même s'il n'y a pas de grossesse. Ils savent qu'il y a un potentiel de création.

Je ne suis pas certaine que lorsque l'on projette les parents dans le contexte de pratiques médicales complexes et douloureuses comme celles que nous évoquons, ils bénéficient toujours d'une information leur permettant d'évaluer ce qui va se passer. Bien souvent, quand il y a eu une ou deux ITG (interruption thérapeutique de grossesse), les parents ont été amenés à faire leur deuil de l'enfant. Dès lors que leur est présentée une alternative, ils estiment qu'ils n'ont pas le droit de refuser cette nouvelle opportunité qui peut favoriser la naissance d'un enfant. On les persuade, en se référant aux techniques que la médecine peut leur proposer. Il

ne me semble pas sans intérêt de prendre en considération les dimensions humaine et psychologique liées à ces pratiques, ne serait-ce que pour contribuer à établir certaines règles ou limites.

Arnold Munnich

On observe deux cas de figures très différents. D'une part, les réponses à trouver pour des couples stériles qui aspirent à une procréation. D'autre part – ce qui me semble odieux et inacceptable –, le diagnostic prénatal qui implique un tri.

Marie-Louise Briard

Le vrai problème apparaît quand les situations basculent : le cas d'une stérilité sur laquelle se greffe un problème génétique. Il est habituel de réaliser le caryotype dans le cadre d'une stérilité. On découvre alors parfois une anomalie génétique, la stérilité masculine. Si l'on peut proposer un DPI, l'investigation est simple et rapide. Toutefois, il nous faut pouvoir donner aux personnes du temps afin qu'elles réfléchissent avant d'accepter cet examen et ses éventuelles conséquences. En ce qui me concerne, je défends la place de la génétique dans la procréation médicalement assistée.

Adolphe Steg

Mais cet eugénisme a existé, on le sait. À qui s'applique cet eugénisme ? À quel degré de handicap, de couleur de cheveux, des yeux ? On peut évaluer l'ampleur des dérives qui peuvent menacer le fœtus, un être en formation.

À quel niveau va se situer l'ITG ? Pour quel type de lésion va-t-on l'accepter ? Le principe même de l'eugénisme est ici en cause. La volonté de perfection, voire de beauté ou de richesse semble illimitée. J'ai le sentiment que nos scientifiques ne pourront pas aller plus loin s'ils ne condamnent pas radicalement l'eugénisme.

Marie-Louise Briard

Vous estimez que le DPI est plus incitatif à l'eugénisme que toute autre méthode ?

Adolphe Steg

Le problème économique me paraît évident. Pour la société, le poids des « mal-formés », des anormaux conduira progressivement à une sélection radicale. La question se pose aujourd'hui pour des vieillards qui induisent dans les quinze derniers jours de leur existence des dépenses dépassants le produit des cotisations sociales de toute une vie de travail. Aux États-Unis, l'État d'Oregon a autorisé, il y a deux ans, le suicide médicalement assisté pour des raisons purement économiques : sur trois millions d'habitants, 500 000 citoyens n'étaient pas couverts par l'assurance-maladie ! Le suicide médicalement assisté est ainsi proposé aux

personnes qui ne disposent pas d'un espoir de vie supérieur à six mois. Pourquoi six mois ? Comment être assuré d'un tel pronostic ? Ce qui importe, c'est qu'en plein XX^e siècle une telle conception émerge et progresse.

S'agissant du DPI, je suis à la fois émerveillé par la technique et atterré par les limites de la maîtrise de votre science. Ne serons-nous pas entraînés à des pratiques auxquelles d'autres intervenants adhéreront sans état d'âme ?

Marie-Louise Briard

Vous posez de véritables questions. Où commence et où s'arrête le handicap ? Nous n'avons pas établi de liste des affections identifiables à partir d'un diagnostic prénatal qui justifieraient un interruption thérapeutique de grossesse. Nous n'avons pas envie de la dresser, car les maladies génétiques sont d'expressions tout à fait variables. Dans certains cas, les manifestations ne sont pas très graves. Cela contribuerait également à stigmatiser les personnes qui seraient porteuses de ce handicap : elles liraient en quelque sorte sur une liste ce qui leur apparaîtrait comme leur arrêt de mort ! Cette idée n'est pas supportable.

Une enquête effectuée auprès des médecins afin de savoir s'ils pratiqueraient un diagnostic prénatal et à quelle occasion, a montré que les réponses dépendent du vécu, du sexe, de l'âge et de la spécialité. En la matière, on ne constate pas de consensus. Du côté des patients que l'on a en face de soi, là également une histoire, un vécu, une famille peuvent motiver des choix.

S'agissant d'une pathologie estimée peu grave, la communauté des généticiens s'interroge sur la meilleure attitude à adopter en cas de demande d'un diagnostic prénatal. Doit-on prendre seul la décision, s'en remettre à l'avis du biologiste ? En fait, tout dépend selon moi de notre aptitude à gérer la globalité de la situation du couple afin de lui apporter des conseils adaptés et de lui laisser le temps de prendre sa décision. Il faut être en mesure d'accepter le choix du couple, pour autant qu'il aura été pondéré par une réflexion.

Adolphe Steg

La stérilité considérée comme indication d'une ITG consiste à dire au père : « vous n'auriez pas mérité de vivre ! », puisqu'il faut supprimer l'enfant qui sera porteur de la même stérilité. Certes, je caricature quelque peu. Pourtant, dans notre société la stérilité n'est pas chargée de la gravité qu'elle prend dans certaines cultures !

Marie-Louise Briard

Il s'agit là d'un problème technique : la stérilité est souvent liée à une mucoviscidose qui n'est pas très importante. Mais il se trouve que nous avons décelé un cas où le patient était porteur de la mutation la plus fréquente. Le DPI n'est donc pas réalisé

pour la stérilité mais pour le risque de la mucoviscidose. Du reste, il convient de préciser que seul un couple sur deux présentant un risque génétique demande un diagnostic prénatal. Donc, de nombreux couples acceptent d'envisager l'éventualité de mettre au monde un enfant atteint de mucoviscidose. J'ai le souvenir d'une patiente qui avait un premier enfant atteint de mucoviscidose et qui venait demander un diagnostic prénatal pour une éventuelle trisomie car elle avait 37 ans. Ainsi, on situe la notion de risque en fonction d'un vécu et d'une conception personnels.

Emmanuel Hirsch

Les pratiques du DPI nous confrontent à des questions qu'il conviendra de développer en dehors de cette rencontre. L'eugénisme – cette visée d'une perfection discriminatoire conforme à des normes sociales dominantes – semble d'autant plus tangible que des techniques *a priori* neutres, voire indifférenciées, soucieuses d'intérêts à certains égards, légitimables, s'imposent pratiquement. Il n'est pas toujours possible d'anticiper l'impact potentiel d'une innovation, plus encore de se référer à une argumentation susceptible de contrer l'inexorable mouvement de la recherche.

Cela étant, il nous appartient de consacrer un temps à la réflexion et d'y puiser des données critiques du moins capables d'inciter les intervenants à une plus grande prudence, à plus de vigilance et à un plus juste discernement. Bien des considérations nous incitent à privilégier la qualité, l'efficacité, le moindre mal. Nous voilà, de fait, impliqués dans une logique eugénique, tendance contre laquelle nous devons résister.

Nous avons évoqué la question du statut de l'embryon et, à certains égards, de cette existence dont la signification semble atténuée par toutes sortes de considérations prudentielles. Sur quels principes fonder la défense de son droit, pour ne pas dire de son intérêt ? Posant ce type de questions, on peut certainement instruire les problèmes liés aux différents aspects de la médecine prédictive. Ils s'avèrent d'une extrême actualité. Souvent, les pratiques médicales désacralisent nos conceptions de l'existence. On visualise l'évolution de l'embryon, on peut intervenir sur le fœtus. Ce qui constituait en quelque sorte une protection naturelle se voit désormais exposé aux pouvoirs de l'intervention technique, de la régulation. Au nom de quels critères ? Selon quelles finalités ? N'est-ce pas à la société de fixer ses règles, même si le débat apparaît délicat dans un contexte pluraliste assez scientifique.

À juste titre, Marcel-Louis Viillard a évoqué l'existence de la personne handicapée. Qu'en est-il, demandent certains, de la compatibilité d'un handicap avec une vie humaine ? Est-il acceptable et fondé de formuler un tel questionnement qui nous implique dans une évaluation forcément préjudiciable – car inhumaine et disqualifiante – à la personne handicapée ? Où se situe notre responsabilité au regard d'un handicap ? Est-elle de nature à nous inciter à refuser l'existence à une personne

affectée d'un dysfonctionnement qui entraînera certaines difficultés dont il nous appartient d'assumer socialement et donc solidairement la charge ?

Ne pas connaître et reconnaître personnellement une personne vivant avec un handicap peut nous inciter à la formulation de spéculations préjudiciables au respect d'une existence dont on ne peut en aucun cas contester l'absolue légitimité. Il conviendrait peut-être de faire évoluer nos comportements en ce qui concerne l'accueil et la place dans notre société de la personne handicapée, plutôt que de nous en remettre à la science pour éviter cette confrontation.

Je relancerai pourtant le débat autour d'une question plus sobre et à certains égards plus proche des préoccupations des scientifiques. Peut-on envisager d'établir des règles strictes au plan national, alors que l'on constate une compétitivité internationale des équipes de recherche ?

Bonnes pratiques et limites du pouvoir d'intervention

Arnold Munnich

Nous édictons actuellement des règles de bonnes pratiques. Nous récusons donc un ensemble d'indications qui nous semblent inacceptables. Du fait de leur concertation commune et régulière, les généticiens font actuellement preuve d'une grande sagesse et d'un remarquable sens de leurs responsabilités. Si nous ne parvenons pas à mettre en place le DPI en France, d'autres procédures risquent de se propager : une fécondation *in vitro* à Paris avec un envoi de l'embryon en Angleterre où sera réalisé le test génétique, puis la réimplantation se fera à Paris. De manière à contourner l'obstacle réglementaire, certains laboratoires ont commencé à recourir à de telles pratiques.

Michel Baur

La façon dont on nous a présenté les questions relatives au DPI constitue une incroyable dérive éthique. Se référer au seul risque eugénique représente le plus sûr moyen de passer à côté du problème.

On pourrait dire que cette technique vise plutôt à une amélioration de la race qu'à l'eugénisme qui renvoie à des notions qui sont d'une autre nature. Si, il y a deux siècles, les hommes avaient une durée d'existence de 35 ans et qu'aujourd'hui, ils vivent jusqu'à 80 ans, voire 90 ans, on peut le mettre au bénéfice des progrès de la médecine, de la technologie.

La technique reste de toute façon dangereuse. Se référer à l'eugénisme évite aux médecins de poser les véritables questions, notamment celle des limites de la

médecine dans l'utilisation de la technologie. Il ne s'agit pas pour ce qui me concerne de condamner la technique. Néanmoins, la médecine qui s'est toujours référée dans son histoire à ses racines philosophiques doit se demander jusqu'où elle a le droit d'intervenir dans la manipulation d'un individu.

En fonction des possibilités techniques, est-on autorisé à mettre en cause l'existence et le privé d'une personne ? Quelles sont les limites à déterminer dans nos responsabilités à l'égard des générations futures et plus globalement du patrimoine génétique de l'humanité ? Quoi qu'il en soit, il importerait de situer ces questions dans le cadre d'un véritable débat social. Les problèmes éthiques et philosophiques de l'utilisation des techniques liées au DPI sont suscités par le risque de nier l'existence d'un individu ainsi que son avenir. L'être peut devenir complètement virtuel. Qu'en est-il de la rencontre de deux êtres unis par un projet commun ?

Marie-Louise Briard

Vous donnez l'impression que quand une personne est malade, le généticien l'oblige à subir un diagnostic prénatal ou un DPI. Le généticien ne va pas chercher les gens pour leur proposer quelque chose. Il est confronté à des personnes qui viennent lui soumettre un problème dont ils attendent la solution. Il convient de leur répondre le mieux possible afin de les aider dans leur projet parental, car c'est ce dont il est le plus question.

Du point de vue génétique, notre difficulté est double. Certains couples présentent le risque de mettre au monde un enfant malade alors que pour ce qui les concerne, ils sont en parfaite santé. Dans ce cas, le problème est moindre.

Mais, il y a également les couples porteurs d'une maladie qu'ils vont transmettre ; c'est là qu'apparaît un véritable dilemme. Où va notre préférence ? Avoir recours à un don d'ovocytes ou de gamètes pour ne pas transmettre la maladie ou réaliser un diagnostic prénatal, voire un DPI ? Désormais, nous disposons d'alternatives. Pour autant, le choix n'est jamais évident.

Georges David

Nos échanges font ressortir qu'une partie des problèmes soulevés par le DPI relève du cadre du diagnostic prénatal classique. Mais, il y a des problèmes propres à l'embryon. Ils sont malheureusement trop souvent abordés sans tenir compte de certaines données essentielles qui particularisent ce stade de la vie.

La principale de ces données est le caractère très inégal – au plan de la normalité et du destin immédiat ou à moyen terme – d'un embryon d'un jour ou deux. Dans les discussions, on semble considérer *a priori* tous ces embryons comme appelés à un merveilleux développement. C'est oublier que plus de la moitié d'entre eux

sont constitutionnellement si anormaux que pour autant qu'ils ne soient pas déjà morts, ils s'avèrent soit moribonds, soit destinés à être éliminés naturellement dans les jours ou les semaines suivantes. Ce taux si élevé d'anormalité ou d'incomplétude qui semble être le propre de notre espèce s'observe évidemment aussi bien dans la FIV que dans la fécondation naturelle. C'est d'ailleurs ce qui explique deux mesures techniques appliquées dans toute FIV.

La première mesure consiste en l'élimination éventuelle, avant transfert, de tout embryon présentant à l'observation microscopique des signes évidents de souffrances, de mort cellulaires ou d'anomalies grossières incompatibles avec le développement. Comme les moyens d'évaluation actuels sont encore très frustes, le taux d'élimination est assez faible, trop faible peut-on dire, puisqu'il restera encore à la nature à parfaire cette première sélection après la réimplantation, ce qui explique que les embryons transférés ne survivront pas tous. Cette première donnée met donc en évidence que toute FIV est susceptible d'une éventuelle sélection conduisant à l'élimination d'embryons profondément anormaux qu'il ne serait sûrement pas éthique de transférer.

La seconde mesure découle aussi de cette formidable létalité des premières semaines. Alors même qu'en FIV on souhaiterait n'obtenir qu'un enfant – comme dans la grossesse naturelle – on procède au transfert systématique de deux embryons, quand ce n'est pas davantage ! Ce transfert délibéré d'un nombre excessif d'embryons est simplement destiné à compenser la perte ultérieure des embryons dont on n'a pas su reconnaître la létalité potentielle. Il est souvent à l'origine de grossesses multiples avec toutes les complications qu'elles comportent avant et après la naissance. Il est clair qu'il y aurait un intérêt majeur à pouvoir évaluer plus précisément, avant transfert, la vitalité de l'embryon afin de réduire le nombre des embryons transférés.

En fait, au moins autant et même plus qu'un diagnostic génétique visant une pathologie postnatale auquel cherche à répondre le DPI, c'est un diagnostic de vitalité de l'embryon qui serait nécessaire. C'est dans ce sens qu'il faudrait orienter prioritairement la recherche sur l'embryon.

Arnold Munnich

Une technicité qui sidérerait une démarche intellectuelle, qui forcerait le couple à s'engager dans la technicité, peut entraver le deuil d'un certain mode de procréation.

Jacques Lebas

Cette technique peut nous tromper et nous inciter à commettre des erreurs. On se trouve dans une société qui a pourtant besoin de l'inverse : de certitudes, de savoirs, d'imposer des décisions.

Tous les problèmes sont liés au niveau de l'environnement socio-culturel susceptible d'accompagner et de réguler ces nouvelles pratiques. Il est évident que la médiatisation, que les moindres mots sur ces questions qui touchent à la vie et à la mort ont un impact sur le désir des couples et les familles. Un impact qui est absolument hors du contrôle de tout le monde et en particulier de ceux qui prononcent des paroles qui se veulent souvent prescriptives et définitives.

On a évoqué le rapport à la normalité. Qui édicte aujourd'hui le rapport à la normalité ? Ce n'est certes pas le généticien qui est confronté à la demande de personnes qui se réfèrent à leurs propres normes, pas toujours socialement admises par tous, rarement admises de manière consensuelle. Il s'agit parfois de normes religieuses. Telle n'est pas la loi républicaine.

Les logiques économiques ont été évoquées tout à l'heure. Comment les contrôler et comment influent-elles sur la compétition des équipes de recherche ? Pour survivre, il faut accepter une compétition ; en génétique, c'est comme dans tous les autres domaines. On constate un manque de compréhension de l'articulation entre ces logiques économiques à l'œuvre et la logique scientifique. Dès lors, le chercheur en génétique et le médecin confrontés à ces problèmes sont soumis à la pression d'une demande de la société et des individus. Ils sont un peu dépassés, parce qu'en fait il n'existe pas de réponse technique réellement satisfaisante.

Il ne me semble pas choquant qu'en pratiquant un DPI, on trie des cellules. Cette intervention ne constitue pas le type d'eugénisme le plus inquiétant. L'eugénisme le plus grave et pernicieux menace toujours des êtres vivants et bien vivants ! Nous en avons des exemples contemporains.

Ce qui me préoccupe le plus, c'est la fragilité de l'homme, la fragilité de la société. Là, se situent véritablement les responsabilités du médecin, du généticien. Dans cet environnement, dans cette ambiance, dans ce monde, avec ces hommes et ces femmes, quelles sont les limites ? La question beaucoup plus inquiétante que celle de savoir si l'embryon est ou non un être humain semble constituée par ce rapport à l'environnement, avec les multiples pressions en jeu, leur manque de clarté, ainsi que notre incapacité collective à les appréhender, à les diriger et à les contrôler. C'est cette responsabilité individuelle par rapport à cet environnement collectif qu'il s'agit de mieux envisager afin d'établir le cadre qui nous semble le plus conforme à nos valeurs.

Emmanuel Hirsch

Le DPI nous confronte non seulement à une nouvelle dimension de la génétique prénatale, mais aussi à cette innovation que représente la médecine de l'embryon. D'une certaine manière, une telle pratique confère un statut de personne à l'embryon, on lui reconnaît un âge avant qu'il ne naisse et des droits, notamment

celui de bénéficier de soins médicaux. Intervenir sur l'embryon et sa destinée, c'est reconnaître une humanité à quelqu'un qui n'est pas encore explicitement présent parmi nous. Peut-on affirmer que la médecine de l'embryon soit ainsi totalement liée au DPI ?

Georges David

Pour conclure, je crois que le DPI doit être l'occasion d'une réflexion beaucoup plus large sur le statut médical de l'embryon qui a seulement été amorcé dans la loi par le biais de la FIV et du DPI. Il est encore très incomplet, ne donnant pas les possibilités de développer pour ce « nouvel âge » médical, une médecine comme pour tous les autres âges de la vie, avec sa méthodologie diagnostique et sa recherche adaptées à ses particularités. C'est à ce prix que l'on pourra un jour envisager des mesures préventives, voire thérapeutiques. La médecine de l'embryon qui est à construire ne se résumera pas au DPI.