

Comité Consultatif de Bioéthique

Avis n° 49 du 20 avril 2009 relatif à l'utilisation du diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) pour détecter les porteurs sains d'une mutation causant une affection héréditaire grave qui peut entraîner un risque élevé pour les descendants

*Demande d'avis en date du 19 mars 2008,
du Dr R. Rubens, Président du Comité d'éthique médicale de l'UZ Gent*

CONTENU DE L'AVIS

Saisine du Comité

1. Délimitation de l'avis

2. Le diagnostic génétique préimplantatoire : processus et indications

2.1. Introduction

2.2. Processus

2.3. Indications médicales et motivations personnelles

3. Cadre juridique

3.1. Principes généraux / Normes supranationales

3.2. Droit positif belge

3.3. Droit comparé / Avis d'instances éthiques

3.3.1. France

3.3.2. Autres pays européens

4. Considérations éthiques

4.1. Choisir le diagnostic prénatal (DPN) ou le diagnostic préimplantatoire (DPI)

4.2. Considérations éthiques concernant quatre situations différentes

4.2.1. Un couple qui recourt à la procréation médicalement assistée (PMA) à cause de problèmes de fertilité et qui risque de transmettre une mutation causant une affection héréditaire sévère

4.2.2. Un couple sans problèmes de fertilité recourt au DPI pour éviter de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie héréditaire grave

4.2.3. Un couple sans problèmes de fertilité désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteuses saines d'une maladie liée à l'X

4.2.4. Un couple sans problèmes de fertilité désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteurs sains ou porteuses saines d'une affection autosomale récessive.

5. Conclusions et recommandations

Glossaire

Saisine du Comité

Dans une lettre du 19 mars 2008, le Docteur Rubens, Président du Comité d'Ethique médicale de l'Universitair Ziekenhuis Gent, saisit le Comité Consultatif de Bioéthique sur la question suivante :

« [...] En tant que comité d'éthique, nous avons été confrontés récemment, via le service de 'Médecine génétique', à une demande de 'diagnostic préimplantatoire visant à éviter que les descendants soient porteurs d'une affection sévère' ».

En l'occurrence, il est question d'un homme atteint par une immunodéficiência avec transmission récessive liée à l'X (maladie de Bruton). Cette maladie nécessite un traitement aux gammaglobulines tout au long de l'existence pour améliorer la résistance aux infections. Les fils d'un homme affecté par cette déficiencia n'auront jamais la mutation (ils ne recevront le chromosome X que de la mère), mais toutes les filles seront porteuses (elles recevront le chromosome X de la mère et le chromosome X du père atteint).

Les enfants du couple qui introduit la demande ne développeront pas l'affection. Leurs filles présenteront plus tard 25 % de risques, à chaque grossesse, de donner naissance à un fils atteint. Le couple demande de ne sélectionner que des embryons masculins par le biais d'un diagnostic génétique préimplantatoire (DPI).

Le comité d'éthique médicale de l'Universitair Ziekenhuis Gent a rendu un avis négatif pour cette demande, en s'appuyant principalement sur les motifs suivants :

- ♦ *« une réserve d'ordre légal, puisque le législateur visait, lorsqu'il parle 'd'affection liée au sexe', une maladie grave directement transmissible et non le fait d'être porteur de cette maladie » ;*
- ♦ *« les moyens actuellement mis en œuvre sont limités » ;*
- ♦ *« d'autres solutions seront proposées plus tard aux filles concernées (par exemple, un examen prénatal) ».*

1. Délimitation de l'avis

Cet avis concerne uniquement les porteurs asymptomatiques d'une mutation causant une affection sévère (autosomale récessive* ou récessive liée au chromosome X*)¹. Ces porteurs seront désormais désignés dans l'avis par l'expression plus usuelle « porteurs sains ». Les « porteurs sains » sont donc des personnes qui ont la mutation, mais qui n'ont elles-mêmes ni symptômes, ni plaintes associés à cette affection spécifique et qui n'en auront pas à l'avenir. Dans le cas d'une affection récessive liée au chromosome X (voir l'explication au point 2), les filles porteuses de la mutation ne développent généralement pas l'affection. Elles peuvent néanmoins en présenter des symptômes, qui seront moins sévères que ceux développés par les garçons, porteurs de la mutation.

¹ Les mots suivis par une astérisque « * » sont définis dans le glossaire *in fine*.

De plus amples informations sur les maladies génétiques, les risques génétiques et les tests génétiques sont fournies dans la brochure « Gènes, Générations et Société » éditée par le Centre de Génétique Humaine de la K.U. Leuven et disponible dans le livre du Comité Consultatif de Bioéthique intitulé « Hérité : tests génétiques et société », paru chez De Boeck-Université (2001, pp. 119-135). Une version actualisée de cette brochure est également disponible en néerlandais auprès du Centre de Génétique Humaine de la K.U. Leuven (VIB, 2007, achtste druk, herziene uitgave):

www.vib.be/NR/rdonlyres/A31D1C99-13A2-4DE1-BFFA-15CC510A46EC/2705/Aangenezijde2008FINAAL.pdf

Cet avis envisagera le recours au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)

- a. lorsque le couple recourt à la procréation médicalement assistée pour des problèmes de fertilité et, risquant de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie héréditaire grave, désire concomitamment éviter la naissance d'un descendant porteur sain ;
- b. lorsque le couple ne rencontre pas de problèmes de fertilité mais, risquant de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie grave liée au chromosome X, recourt au DPI et désire concomitamment éviter le transfert d'embryons porteurs sains. Deux situations sont distinguées :
 1. l'homme est sain et la femme est porteuse saine d'une maladie liée au chromosome X : les embryons masculins ont un risque de 50% d'être atteints et les embryons féminins ont un risque de 50% d'être porteurs sains de la maladie ;
 2. l'homme souffre d'une maladie liée au chromosome X et la femme est porteuse saine de cette maladie : 50% des embryons masculins seront sains et 50% seront atteints, tandis que 50% des embryons féminins seront porteurs sains et 50% seront atteints ;
- c. lorsque le couple ne rencontre pas de problèmes de fertilité mais demande le recours au DPI pour éviter le transfert d'embryons féminins porteurs sains d'une mutation causant une maladie grave liée au chromosome X. C'est le cas lorsque l'homme souffre d'une maladie liée au chromosome X et que la femme est saine et non porteuse (situation évoquée dans la saisine) : tous les embryons seront sains, et les embryons féminins seront tous porteurs sains de l'anomalie ;
- d. le couple souhaite recourir au DPI pour que son descendant ne soit pas un porteur sain d'une mutation causant une maladie autosomale récessive particulière. Lorsque deux parents sont porteurs sains de la même maladie autosomale récessive, on peut obtenir 4 types d'embryons : 1 sur 4 est sain et non porteur, 1 sur 4 est malade (il a hérité du gène anormal du père et de la mère) et 2 sur 4 sont des embryons qui portent soit le gène anormal de la mère, soit le gène anormal du père, c'est-à-dire des embryons porteurs sains. Si un enfant naît d'un tel embryon porteur sain, il courra à l'âge adulte un faible risque (environ 1 sur 20 pour les maladies récessives fréquentes, comme la mucoviscidose) de rencontrer un(e) partenaire portant également le gène de la même maladie.

2. Le diagnostic génétique préimplantatoire : processus et indications

2.1. Introduction

Le diagnostic génétique préimplantatoire ou DPI permet de sélectionner un embryon obtenu par fécondation *in vitro* (FIV) et dépourvu de certaines anomalies génétiques avant de le transférer dans l'utérus. Une ou deux cellules de l'embryon sont généralement prélevées à cet effet (biopsie embryonnaire*), mais d'autres techniques – le prélèvement d'un globule polaire*, par exemple – peuvent être mises en œuvre. Il s'agit toujours de la détection ciblée d'une anomalie génétique bien précise visant des personnes à risque élevé de transmettre l'affection à leurs enfants. Ainsi, bien que les maladies génétiques résultant d'un défaut ou d'une mutation d'un gène particulier ou de l'anomalie d'un chromosome soient rares, elles s'accompagnent généralement d'un risque de récurrence élevé allant d'environ 10 à 50 %.

La mucoviscidose, par exemple, une grave affection des poumons et du système digestif, touche 1 nouveau-né sur 2.500. Après la naissance d'un premier enfant atteint par cette maladie, le risque de récurrence est de 1 sur 4, soit 25 %, pour chaque enfant qui suit, comme pour toute *affection autosomale récessive**.

Chez les femmes porteuses d'une *affection liée au chromosome X**, le risque d'avoir des enfants malades est de 25 % : 1 enfant sur 4 est un garçon affecté, 1 enfant sur 4 est un garçon sain, 1 enfant sur 4 est une fille saine et non porteuse et 1 enfant sur 4 est une fille porteuse. Si l'homme est atteint d'une affection liée à l'X, toutes ses filles seront des porteuses de l'anomalie génétique, tous les garçons seront sains. Les filles porteuses de l'affection sont généralement saines (« porteuses saines »), mais dans un certain nombre d'affections liées au chromosome X, elles peuvent également présenter des symptômes, comme dans le cas du *syndrome de l'X fragile**. Ces symptômes se présentent moins fréquemment que chez les garçons et sont généralement moins prononcés.

Nous ne prendrons pas en considération les maladies génétiques où les enfants porteurs risquent eux-mêmes de présenter des symptômes invalidants, dans la mesure où nous considérons que leur situation est analogue à celle des enfants atteints et se distingue donc de celle des porteurs sains.

Dans la plupart des cas, il n'existe pas de traitement efficace contre nombre d'affections héréditaires graves. Dès lors, les futurs parents tentent souvent d'éviter la maladie chez l'enfant à venir. Huit centres de génétique médicale agréés existent en Belgique auxquels les intéressés peuvent poser des questions relatives aux maladies héréditaires. Ils récolteront des informations sur l'évolution de la maladie, les possibilités de traitement ou de suivi, les risques de récurrence et les possibilités d'éviter la transmission de la maladie. Ces possibilités incluent, entre autres, la décision de ne pas avoir d'enfants biologiques, de détecter la maladie pendant la grossesse et le cas échéant d'entreprendre une interruption de grossesse, ou de recourir au DPI.

Le DPI a été effectué pour la première fois en 1990, au Royaume-Uni, grâce aux nouveaux développements de la médecine reproductive et de la génétique, pour permettre la naissance d'un enfant après une sélection du sexe fondée sur une affection liée au chromosome X².

Pour pouvoir proposer un DPI relatif à une maladie génétique donnée, il faut disposer d'embryons obtenus par fécondation *in vitro*, de la technologie requise pour effectuer une biopsie embryonnaire, de connaissances précises relatives à l'anomalie chromosomique ou moléculaire. Des compétences techniques particulières sont également nécessaires afin de détecter un défaut génétique dans une seule cellule. La technique de l'hybridation *in situ* par fluorescence (ou technique FISH*) est principalement utilisée pour détecter des anomalies chromosomiques, alors que la technique de la réaction en chaîne par polymérase (PCR*) permet de déceler un défaut génétique spécifique au niveau de l'ADN.

C'est en 1993 que le premier bébé né à la suite d'un DPI a vu le jour en Belgique grâce à la réunion des savoir-faire du Centre de génétique médicale et du Centre de médecine reproductive de l'UZ Brussel. La technique est actuellement répandue dans le monde entier

² Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M.L., « Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification », *Nature*, 19 avril 1990, 344, 6268, pp. 768-770.

et on a également recours à la sélection d'embryons pour accroître les chances de réussite d'une FIV³.

Le consortium ESHRE ou « European society of human reproduction and embryology » a fait état d'environ 3.000 enfants nés après une biopsie embryonnaire en Europe et dans plusieurs centres à travers le monde⁴. Les études de suivi réalisées chez ces enfants n'ont pu révéler, dans l'état des connaissances scientifiques actuelles, aucune différence évidente en termes d'anomalies congénitales, de paramètres de naissance ou de croissance jusqu'à l'âge de 2 ans, par rapport aux enfants nés à la suite d'autres technologies de procréation médicalement assistée (PMA).

En Belgique, environ 1.000 bébés sont nés à la suite d'une biopsie embryonnaire entre 1993 et 2008.

2.2. Processus

Le DPI est un processus complexe, tant pour le couple que pour l'équipe multidisciplinaire qui prend le DPI en charge. Le coût pour la société en est très élevé. L'UZ Brussel a, durant les 15 dernières années, développé des DPI pour environ 120 maladies monogéniques.

La mise en œuvre d'un DPI débute par un entretien préliminaire qui se déroule au centre de génétique médicale. Cet entretien consiste à vérifier si l'indication est médicalement correcte et éthiquement acceptable (voir point 4. Considérations éthiques) et si un DPI est possible sur le plan technique. La procédure est expliquée et commentée, en soulignant la complexité du traitement, le taux de réussite de la FIV relativement bas, l'existence d'un faible risque de diagnostic erroné et l'intérêt d'une étude de suivi des bébés nés après un DPI. L'étape suivante comprend un entretien d'information et un examen au centre de médecine reproductive pour évaluer les chances de réussite en fonction d'un éventuel problème de fertilité.

Au terme de cette séance d'information, si les patients optent pour un DPI, on procède aux examens préliminaires nécessaires – essentiellement des prises de sang afin de préparer le diagnostic génétique. Ces examens préliminaires au DPI peuvent être plus ou moins complexes, selon que le couple fait appel à des procédures existantes (pour des affections fréquentes comme la mucoviscidose, par exemple) ou non (s'il faut développer un nouveau test pour une mutation individuelle associée à une maladie extrêmement rare). Nombre de maladies héréditaires sont en effet dues à une mutation « privée » par famille, de sorte que le travail de recherche moléculaire axé sur la mutation est exigeant en termes d'intensité de main-d'œuvre et requiert une mise au point individuelle pour le DPI.

Une fois que la procédure DPI est prête, les patientes peuvent commencer un cycle de traitement d'environ 6 semaines. Les patientes doivent entreprendre un cycle de stimulation ovarienne permettant d'obtenir en moyenne une dizaine d'ovules mûrs. Le jour zéro, les

³ Dans le cadre d'un dépistage génétique préimplantatoire, les examens portent sur un certain nombre d'anomalies numériques de la carte chromosomique et vérifient s'il n'existe pas de risque sensiblement accru de développer une anomalie chromosomique donnée.

⁴ Sermon K.D., Michiels A., Harton G., *et al.*, « ESHRE PGD [Preimplantation genetic diagnosis] Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004 », *Human Reproduction*, février 2007, 22(2), pp. 323-336; Andersen A.N., Goossens V., Gianaroli L., *et al.*, « Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE », *Human Reproduction*, juin 2007, 22(6), pp. 1513-1525; Harper J.C., de Die-Smulders C., Goossens V., *et al.*, « ESHRE PGD Consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005 », *Human Reproduction*, avril 2008, 23(4), pp. 741-755; Goossens V., Harton G., Moutou C. *et al.*, « ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2005 », *Human Reproduction*, décembre 2008, 23(12), pp. 2629-2645.

ovules sont inséminés par une injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) (un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovocyte). Environ 7 ovules sur 10 sont fécondés. En général, 5 embryons sur 7 continuent à se développer jusqu'au stade de quatre cellules le deuxième jour et au stade de huit cellules le troisième jour. À ce moment, deux cellules (blastomères) sont prélevées en vue du diagnostic génétique. Le cinquième jour, 1 ou 2 embryons sélectionnés sont transférés. Les embryons normaux surnuméraires éventuels sont cryoconservés et seront éventuellement transférés plus tard lorsque le couple le souhaite.

2.3. Indications médicales et motivations personnelles

La demande de DPI a augmenté au fil du temps et le DPI est désormais une option pour les couples qui présentent un haut risque de donner naissance à un enfant atteint d'une affection héréditaire grave pour laquelle on peut détecter la mutation. Le DPI permet de ne transférer que les embryons non atteints. On peut recourir au DPI dans le cadre d'une affection grave liée à l'X, lorsque la mutation est connue. Lorsque la mutation de l'affection liée à l'X n'est pas connue, le DPI permet, grâce à la sélection du sexe, de ne transférer que les embryons féminins. Les couples qui éprouvent des difficultés à interrompre une grossesse, optent plus volontiers pour un DPI.

Lorsque les futurs parents sont confrontés à un double problème - de fécondité et de génétique – le recours au DPI apparaît évident pour ceux qui désirent éviter la naissance d'un enfant atteint par une affection héréditaire grave. Dans ce cas, il est essentiel que les futurs parents soient orientés vers un centre de génétique médicale afin d'y recueillir toutes les informations nécessaires et les conseils adaptés, concernant leur situation. Certaines personnes, porteuses d'une affection liée à l'X peuvent, à l'occasion d'un cycle de fertilisation *in vitro*, demander de ne pas transférer les embryons porteurs sains de la mutation. Seuls les embryons chez lesquels on a démontré l'absence de la mutation seront sélectionnés. Dans ce cas, il faut pourtant également prendre en compte leur qualité morphologique et il est possible que seuls des embryons porteurs sains aient la qualité requise pour être transférés.

Les futurs parents adressent régulièrement de nouvelles demandes. Ainsi, certains parents, qui ne rencontrent pas de problème de fertilité, peuvent désirer recourir au DPI uniquement pour éviter le transfert de porteurs sains (cfr. la saisine où il n'existe aucun risque de donner naissance à un enfant atteint puisque seul le père est porteur de la mutation).

3. Cadre juridique

D'un point de vue médico-éthique, il semblait jusqu'ici généralement admis que le DPI n'est autorisé que s'il a une *finalité proprement médicale*, en ce sens qu'il a pour objectif de transférer un embryon sain pour éviter la naissance d'un enfant *malade ou handicapé*⁵. Sur un plan strictement juridique, aucun des textes applicables ne permet de répondre de manière tranchée à la question de savoir si le recours au DPI est autorisé ou admissible en vue d'éviter la naissance d'un enfant *porteur sain* d'une maladie génétique sévère, plutôt qu'*atteint* de cette maladie, étant entendu que la circonstance que cette maladie soit liée au sexe apparaît secondaire. Il y a toutefois lieu de résumer les sources juridiques disponibles à

⁵ En doctrine, voy. not. Florentin I., « Le diagnostic préimplantatoire et le contrôle de la qualité des enfants à naître », dans Labrusse-Riou C. (dir.), *Le droit saisi par la biologie*, LGDJ, 1996, p.109; Gavarini L., « Experts et législateurs de la normalité de l'être humain: vers un eugénisme discret », dans Testart J. (dir.), *Le magasin des enfants*, Gallimard, Folio/Actuel, 1994, p. 217; Mathieu B., « Force et faiblesse des droits fondamentaux comme instruments du droit de la bioéthique: le principe de dignité et les interventions sur le génome humain », *RFDpubl.*, 1999, p. 93.

ce jour, en limitant l'exposé aux règles relatives aux *indications* en vue desquelles le DPI est autorisé, spécialement sous l'angle de la distinction à effectuer entre le porteur sain et la personne malade, à l'exclusion des autres questions suscitées par cette technique.

3.1. Principes généraux / Normes supranationales

L'article 12 de la **Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine**⁶ prévoit, de manière large, qu'il ne peut être procédé à des tests prédictifs de maladies génétiques ou permettant soit d'identifier le sujet comme *porteur d'un gène responsable d'une maladie* soit de détecter *une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie* qu'à des fins médicales ou de recherche médicale et sous réserve d'un conseil génétique approprié. L'article 14 ajoute que l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation n'est pas admise pour choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en vue d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe.

La **Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme**, adoptée par l'UNESCO le 11 novembre 1997, ne comporte que des principes très généraux, ainsi celui selon lequel « une recherche, un traitement ou un diagnostic, portant sur le génome d'un individu, ne peut être effectué qu'après une évaluation rigoureuse et préalable des risques et avantages potentiels qui leur sont liés et en conformité avec toutes autres prescriptions prévues par la législation nationale » (art. 5, a). Sous le titre « Recherches sur le génome humain », il est prévu, d'une part, qu'aucune recherche concernant le génome humain, ni aucune de ses applications, en particulier dans les domaines de la biologie, de la génétique et de la médecine, ne doit prévaloir sur le respect des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine des individus ou, le cas échéant, de groupes d'individus (art. 10) et, d'autre part, que chacun doit avoir accès aux progrès de la biologie, de la génétique et de la médecine concernant le génome humain, dans le respect de sa dignité et de ses droits. La liberté de la recherche, qui est nécessaire au progrès de la connaissance, est présentée comme procédant de la liberté de pensée et les applications de la recherche, notamment celles en biologie, en génétique et en médecine, concernant le génome humain, comme devant tendre à *l'allègement de la souffrance et à l'amélioration de la santé de l'individu et de l'humanité tout entière* (art. 12).

On observera enfin que la **Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme** adoptée par l'UNESCO le 19 octobre 2005 ne comporte aucune disposition relative spécifiquement à la procréation médicalement assistée (PMA) ou au DPI⁷.

3.2. Droit positif belge

La **loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro**⁸ fixe les conditions auxquelles ces recherches sont soumises (art. 3) et les limites à respecter (art. 5). A ce titre, elle proscrit en particulier les recherches ou traitements « *à caractère eugénique*,

⁶ « Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine », adoptée par le Conseil de l'Europe à Oviedo, le 4 avril 1997, mais non signée par la Belgique. Voir aussi, antérieurement, les Principes n° 5 et 17 énoncés (en 1989) dans le rapport du comité *ad hoc* d'experts sur les progrès des sciences biomédicales du Conseil de l'Europe.

⁷ L'avis n° 12 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies du 23 novembre 1998, relatif aux aspects éthiques de la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains, ne comporte pas davantage d'enseignement spécifique quant aux indications médicales justifiant le recours au DPI.

⁸ *M.B.*, 28 mai 2003; commentaires: Denies N., *J.T.*, 2003, p. 693; Leleu Y.-H., *R.T.D.F.*, 2003, p. 715. L'arrêté royal du 15 février 1999 fixant les normes auxquelles les programmes de soins « médecine de la reproduction » doivent répondre pour être agréés (*M.B.*, 25 mars 1999) n'apporte quant à lui aucune indication juridique ou éthique pertinente.

c'est-à-dire axés sur la sélection ou l'amplification de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine » ou « *axés sur la sélection du sexe, à l'exception de la sélection qui permet d'écartier les embryons atteints de maladies liées au sexe* » (art. 5, 4° et 5°). La loi insiste sur l'importance du consentement libre et éclairé des personnes concernées à l'utilisation des gamètes ou des embryons *in vitro* à des fins de recherche, après qu'elles aient reçu toutes les informations nécessaires concernant les dispositions de la loi, la technique d'obtention des gamètes, *l'objectif*, la méthodologie et la durée de la recherche ou du traitement (art. 8).

Dans son avis n° 33 du 7 novembre 2005 relatif aux modifications géniques somatiques et germinales à visées thérapeutiques et/ou mélioratives (pp. 9-10), le Comité a considéré qu'il résultait clairement des travaux préparatoires de cette loi⁹ que, s'agissant des interventions sur le génome humain, le législateur avait entendu opérer une distinction entre la « *thérapie germinale* » tendant à l'amélioration de l'espèce humaine, qui doit être interdite, et la « *thérapie germinale de correction* » tendant à lutter contre une série de maladies telles la maladie de Huntington, la mucoviscidose, l'hémophilie et diverses maladies neuro-dégénératives, qui est permise. Selon cet avis, le législateur belge a estimé que les techniques de thérapie germinale agissant sur une lignée de gamètes d'un être vivant pourraient permettre de vaincre ces maladies pour lui-même *et sa descendance* et qu'il s'agit donc d'un objectif thérapeutique au sens de l'article 3 de la loi du 11 mai 2003.

Ces principes sont repris dans la **loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée** et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes¹⁰. Cette loi est issue d'une proposition de loi déposée au Sénat le 23 novembre 2005 qui fit, conjointement avec divers textes relatifs à la maternité de substitution ou aux mères porteuses, l'objet d'un avis du Conseil d'Etat du 14 février 2006 portant particulièrement sur la compatibilité de la PMA, de ses conséquences et des règles visant à l'encadrer avec les normes supérieures et les droits fondamentaux applicables. Au terme d'un travail de réflexion de qualité, principalement sénatorial, le texte fut adopté au Sénat le 15 juin 2006 et à la Chambre le 15 mars 2007¹¹. La loi définit de manière large le diagnostic génétique préimplantatoire comme la "technique consistant, dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, à analyser une ou des caractéristiques génétiques d'embryons *in vitro* afin de recueillir des informations qui vont être utilisées pour choisir les embryons qui seront implantés" (art. 2, t) et lui consacre ses articles 66 à 72 constituant le titre VI.

Après qu'une « *information loyale* » sur le DPI a été fournie par le centre de fécondation consulté à l'auteur ou aux auteurs du projet parental (art. 66), une *convention* est établie entre eux, qui mentionne expressément l'accord de celui-ci ou ceux-ci à la réalisation d'un DPI, étant entendu que, dans l'hypothèse où il s'agit d'un couple, la convention doit être signée par les deux auteurs du projet parental (art. 69). Le DPI ne peut être effectué que dans un centre de fécondation et dans un centre de génétique humaine qui ont établi une

⁹ Développements de la proposition de loi déposée par MM. Monfils et Mahoux, *Doc. parl., Sénat*, 2000-2001, n° 2-695.

¹⁰ *M.B.*, 17 juillet 2007; commentaires: Derèse M.-N. et Willems G., *R.T.D.F.*, 2008, p. 279; Genicot G., *J.T.*, 2009, p. 17; Nys H. et Wuyts T., *R.W.*, 2007-2008, p. 762. Les dispositions de la loi relatives au DPI apparaissent conformes au prescrit des articles 11 à 14 de la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine (avis du Conseil d'Etat du 14 février 2006, *Doc. parl., Sénat*, 2005-2006, n° 3-417/3, n° 152).

¹¹ Principaux travaux parlementaires: proposition de loi de Mmes De Roeck, Defraigne et Durant et de MM. Mahoux et Vankrunkelsven, *Doc. parl., Sénat*, 2004-2005, n° 3-1440/1; avis du Conseil d'Etat du 14 février 2006, *Doc. parl., Sénat*, 2005-2006, n° 3-417/3; rapport fait au Sénat au nom de la Commission des affaires sociales par M. Cornil et Mme De Schamphelaere le 7 juin 2006, *Doc. parl., Sénat*, 2005-2006, n° 3-1440/9; rapport fait à la Chambre au nom de la Commission de la santé publique par MM. Germeaux et Chevalier le 9 mars 2007, *Doc. parl., Chambre*, 2006-2007, n° 51-2567/004.

convention de collaboration spécifique à cet effet, le nombre de centres de fécondation habilités à pratiquer le DPI étant limité (art. 71 et 72).

Au chapitre des « *conditions de licéité* » du DPI, la loi interdit (art. 67) le DPI à caractère eugénique, au sens de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro*, c'est-à-dire s'il est « *axé sur la sélection ou l'amplification de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine* »¹², et le DPI « *axé sur la sélection du sexe* » au sens de cette même loi, ce qui excepte « *la sélection qui permet d'écarter les embryons atteints de maladies liées au sexe* », l'idée étant que le diagnostic comporte alors une visée thérapeutique¹³. Compte tenu de cette rédaction, il faut certainement lire la loi comme contenant une *autorisation générale* du DPI, *sauf* lorsqu'il est à caractère eugénique ou axé sur la sélection du sexe, interdictions auxquelles deux exceptions sont admises : la sélection qui permet d'écarter les embryons atteints de maladies liées au sexe et l'autorisation exceptionnelle du DPI dans une hypothèse délicate qui a fort retenu l'attention, soit « *dans l'intérêt thérapeutique d'un enfant déjà né du ou des auteurs du projet parental* », pourvu alors que le centre de fécondation consulté estime que « *le projet parental n'a pas pour seul objectif la réalisation de cet intérêt thérapeutique* » (art. 68)¹⁴. C'est donc surtout la question sensible des « *bébés médicaments* » qui a, en raison des implications éthiques importantes qu'elle comporte, fait l'objet des débats parlementaires¹⁵, à l'exclusion de celle concernée par le présent avis.

Il n'est cependant pas sans intérêt de relever qu'à la question de savoir si le DPI est interdit lorsqu'il en va de *l'intérêt thérapeutique de l'enfant à naître*, notamment dans le but de prévenir certaines affections génétiques, il fut répondu que ce cas « *n'a rien à voir avec l'eugénisme et, en conséquence, ne relève pas de l'interdiction* » et « *est dès lors autorisé* »¹⁶. Les travaux parlementaires confirment au demeurant la lecture du texte qui précède puisqu'il en ressort que *la volonté du législateur n'a pas été d'interdire en règle générale le DPI pour ne l'autoriser que dans certaines circonstances exceptionnelles* – comme d'aucuns le souhaitaient – mais plutôt de *laisser la gestion du DPI aux centres de procréation et de génétique et de n'énoncer que des balises générales* (interdiction de l'eugénisme et de la sélection du sexe pour des raisons non médicales)¹⁷. Si l'on esquisse un parallèle entre le DPI et le *diagnostic prénatal*¹⁸, on rappellera qu'un DPN défavorable ouvre la voie à un avortement thérapeutique (IMG), lequel peut être pratiqué après les douze premières semaines de grossesse et sans délai maximal (la viabilité du fœtus ne constitue

¹² Sur l'eugénisme, voir l'avis du Comité n° 33 du 7 novembre 2005 relatif aux modifications géniques somatiques et germinales à visées thérapeutiques et/ou mélioratives, spéc. pp.10-18 (contexte historique, définitions, eugénisme négatif par sélection d'embryons et/ou du fœtus).

¹³ Sur la sélection du sexe par DPI, voir l'avis du Comité n° 22 du 19 mai 2003 relatif au choix du sexe pour des raisons non médicales; Shapira A., « Preimplantation genetic diagnosis and sex selection: should we do it? », dans Teboul G. (dir.), *Procréation et droits de l'enfant*, Bruylant/Nemesis, coll. Droit & Justice, 2004, n° 57, p. 49.

¹⁴ Derèse M.-N. et Willems G., « La loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes », *R.T.D.F.*, 2008, p. 347.

¹⁵ Derèse M.-N. et Willems G., *op. cit.*, pp. 349-350 et les réf. citées.

¹⁶ Rapport fait au Sénat le 7 juin 2006, *Doc. parl., Sénat*, 2005-2006, n° 3-1440/9, pp. 174-175.

¹⁷ Rapport fait à la Chambre le 9 mars 2007, *Doc. parl., Chambre*, 2006-2007, n° 51-2567/004, pp. 46-47. Tant au Sénat qu'à la Chambre, des amendements furent déposés en vue de n'autoriser – comme c'est le cas en France (art. L. 2131-4 du Code de la santé publique) – le DPI qu'à titre exceptionnel, en vue du dépistage d'une maladie génétique particulièrement grave reconnue comme incurable au moment du diagnostic et qui a été précisément identifiée au préalable chez l'un des parents, et de préciser que le DPI ne peut avoir pour objet que la recherche de cette affection ainsi que des moyens de la traiter. Ces amendements restrictifs ont été rejetés.

¹⁸ Joliment présenté comme visant à « *refuser le pire par élimination* », tandis que le DPI consiste à « *élire le meilleur par sélection* » (Testart J., *La procréation médicalisée*, Flammarion, coll. Dominos, 1993, p. 100). Sur le DPN, on consultera l'ouvrage de Tilmans-Cabiaux C. et Duchêne J., (éds.), *Risquer de naître. Médecine prénatale et tests génétiques*, P.U. Namur, 2002 et notamment, sous l'angle juridique, les articles de Hautenne N. et Tilmans-Cabiaux C.

pas une limite extrême) lorsqu'il est « *certain* que l'enfant à naître sera *atteint d'une affection d'une particulière gravité* et reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (art. 350, al. 2, 4° du Code pénal). Le point central est que, si telle maladie est considérée comme une anomalie fœtale grave autorisant un avortement thérapeutique, le statut de porteur sain ne le sera généralement pas¹⁹.

La question des *indications médicales autorisant le DPI* n'est pas tranchée par la loi et fait donc partie de celles qui sont confiées aux centres de génétique compétents, dont les parlementaires se sont accordés à reconnaître l'excellence du travail. Ainsi, la loi du 6 juillet 2007, qui n'a pas une vocation strictement médicale, ne précise pas (ou, plus exactement, ne définit pas) les *maladies* pouvant être considérées comme suffisamment graves pour justifier la « mise à l'écart » d'un embryon au profit d'un autre. Il semble logiquement devoir s'en déduire que, dès lors que le diagnostic révélera quelque « imperfection » que ce soit, une sélection pourra s'ensuivre, puisque telle est la finalité de cette technique. La question du recours au DPI en vue d'éviter la naissance d'un enfant *porteur sain* d'une maladie génétique grave n'a, *a fortiori*, retenu l'attention ni des parlementaires ni des commentateurs²⁰.

En conclusion, d'un point de vue juridique, ni la loi du 6 juillet 2007, dont les dispositions relatives au DPI sont succinctes, ni les travaux parlementaires qui l'ont précédée, n'interdisent expressément le DPI dans une hypothèse semblable à celle ayant donné lieu à la question posée au Comité.

3.3. Droit comparé / Avis d'instances éthiques

La nature et les conséquences du diagnostic préimplantatoire entraînent dans tous les pays le souci que cette pratique soit encadrée de façon stricte. On relèvera ci-après des documents et analyses récents pertinents.

3.3.1. France

Le diagnostic préimplantatoire y est autorisé depuis 1994 « à titre exceptionnel » lorsque « 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 »²¹. La réalisation du diagnostic préimplantatoire est subordonnée à l'identification préalable chez l'un des parents ou l'un des ascendants immédiats – dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital –, de l'anomalie ou des anomalies responsables d'une telle maladie. Le diagnostic préimplantatoire ne peut avoir pour objet que la recherche de l'affection considérée et les moyens de la prévenir ou de la traiter. Il est essentiellement utilisé, en

¹⁹Cook R.J., Dickens B.M. et Fathalla M.F., « Diagnostics prénatal et génétique préimplantatoire – Risques de transmission de maladies », dans *Santé de la reproduction et droits humains. Intégrer la médecine, l'éthique et le droit*, Paris, Masson, 2005, p. 378 (à propos de la maladie de Tay-Sachs).

²⁰ Nys H. et Wuyts T., se bornent à rappeler que le DPI vise à sélectionner les embryons qui ne sont pas *atteints* d'une affection génétique sévère (« De wet betreffende de medisch begeleide voortplanting en de bestemming van de overtallige embryo's en de gameten », *R.W.*, 2007-2008, p. 775), tandis que, selon Derèse M.-N. et Willems G., (*op. cit.*, 347, note p. 251), le DPI « est habituellement utilisé afin d'éviter de replacer un embryon qui donnerait naissance à un enfant *portant* une maladie génétique grave » (et qui développera cette maladie). Il ne saurait rien être déduit de cette différence de formulation.

²¹ Le régime juridique du DPI est principalement défini, en France, par les articles L. 2131-4 et L. 2131-4-1 du Code de la santé publique, introduits respectivement par les lois n° 94-654 du 29 juillet 1994 et n° 2004-800 du 6 août 2004.

France, pour mettre en évidence la présence chez l'embryon des anomalies responsables de très graves affections, telles la mucoviscidose, la maladie de Huntington, l'hémophilie ou certaines formes de myopathies, et dont l'apparition est certaine.

Dans son avis n° 72 du 4 juillet 2002 intitulé « Réflexions sur l'extension du diagnostic pré-implantatoire »²², le Comité consultatif national d'éthique français traite de l'extension du recours au DPI, mais ne l'envisage que pour les cas de compatibilité de typage HLA* avec un enfant déjà malade (maladie de Fanconi) et en vue d'éviter de donner naissance à un enfant porteur du gène de la maladie de Huntington, lorsque le parent invoque son droit d'ignorer s'il est personnellement porteur ou non de la maladie. Il n'y est donc pas question du recours au DPI pour éviter la naissance de porteurs sains d'une maladie gravement handicapante, mais seulement « de l'extension du DPI non plus seulement dans l'intérêt de l'enfant à naître mais aussi dans l'intérêt d'un tiers » (parent, frère ou sœur).

Une controverse a commencé à se développer il y a quelques mois autour de l'utilisation du diagnostic préimplantatoire pour rechercher la *prédisposition à certaines affections cancéreuses*. Le 12 octobre 2006, l'Agence de la Biomédecine commande sur ce sujet un rapport²³ qui conclut que

« L'état des lieux a montré qu'un petit nombre de DPN et de DPI sont déjà réalisés en France dans le respect des dispositions législatives actuelles, pour des formes héréditaires de cancers ou dans le cadre de maladies associées à un risque de cancer. On peut s'attendre à ce que les (Centres) soient davantage sollicités dans les années à venir pour ce type d'indication et que l'analyse des situations à examiner soit plus difficile. Le groupe de travail a retenu qu'il n'était pas nécessaire de modifier les dispositions législatives actuelles mais qu'il était en revanche nécessaire de guider les (Centres) dans leur décision en leur donnant des orientations pour attester de la gravité et de l'incurabilité des différents cas de formes héréditaires de cancers qu'ils auront à examiner.

La discussion juridique et éthique n'a pas conduit le groupe de travail à privilégier le DPN plus que le DPI et inversement. Lorsque ce choix est possible, c'est-à-dire lorsque le couple remplit les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un DPI, c'est au seul couple de décider après une information appropriée et avec l'aide d'un accompagnement adapté. Une enquête, menée dans le cadre de cette réflexion, sur les demandes d'information concernant le recours au DPN et au DPI suggère que l'on peut s'attendre à une augmentation progressive de la demande. Celle-ci devra être suivie et anticipée sur le long terme afin d'adapter les moyens nécessaires en termes de conseil génétique, d'AMP (assistance médicale à la procréation) et d'analyses génétiques ».

Le 28 mars 2008, l'Agence de la Biomédecine, prenant acte des conclusions de ce rapport, a *approuvé l'extension du recours au diagnostic préimplantatoire pour détecter les formes héréditaires des cancers les plus graves*. Le Sénat français a, dans ce contexte, réalisé une étude comparative des dispositions qui régissent le diagnostic préimplantatoire dans les principaux pays européens, en particulier afin de savoir si les règles en vigueur permettent la mise en œuvre de cette technique *pour détecter les anomalies responsables de certains cancers*²⁴.

²² Disponible sur le site www.ccne-ethique.fr/avis.php?debut=30.

²³ Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers », disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegh-dpi-etudes.aspx.

²⁴ Etude de législation comparée n° 188 du 13 octobre 2008 sur le diagnostic préimplantatoire, disponible sur le site www.senat.fr/noticerap/2008/lc188-notice.html.

3.3.2. Autres pays européens

Les Recommandations de la European Society of Human Genetics et de la European Society of Human Reproduction and Embryology, au nombre de 29, ont été publiées sous le titre « The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics »²⁵.

Il y est rappelé que les techniques, tant en médecine reproductive qu'en génétique, évoluent rapidement et qu'elles sont souvent appliquées sans connaissance réelle de leurs effets à long terme. Les deux sociétés insistent donc sur la nécessité d'établir des protocoles clairs en ces matières et d'organiser le suivi, même transgénérationnel. Elles plaident pour la mise en place de centres de reproduction assistée dans toute l'Europe et considèrent que le recours au DPI se justifie comme alternative au DPN lorsqu'il y a un risque de transmission d'une anomalie héréditaire.

L'examen des dispositions étrangères montre néanmoins que le diagnostic préimplantatoire est encore interdit en Allemagne, en Autriche, en Italie et en Suisse²⁶ et que les pays qui l'admettent – c'est-à-dire la Belgique, le Danemark, l'Espagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni – en élargissent progressivement le champ d'application, mais sans nécessairement en prévoir l'emploi pour détecter des prédispositions cancéreuses. Ces cinq pays, qui légitiment le recours au diagnostic préimplantatoire, en définissent le champ d'application par voie législative ou réglementaire. Il y a lieu de noter que, dans un avis du 18 janvier 2006, le Gezondheidsraad des Pays-Bas se prononce en faveur de l'extension du DPI afin d'éviter de transférer des embryons porteurs sains, mais à condition que cela n'implique pas le recours à un nouveau cycle de stimulation ovarienne²⁷.

On observe que la définition des anomalies qu'il est possible de détecter grâce au diagnostic préimplantatoire n'évolue guère. En règle générale, le diagnostic préimplantatoire est réservé au dépistage des anomalies génétiques ou chromosomiques responsables de pathologies incurables et qui apparaissent précocement, la situation familiale devant laisser présumer l'existence d'un risque important pour l'embryon. Afin de ne pas stigmatiser les malades, aucun texte n'établit la liste des anomalies qu'il est légitime de détecter grâce au diagnostic préimplantatoire. Ce sont les établissements autorisés à effectuer des diagnostics préimplantatoires ou les autorités qui les habilitent à réaliser ces examens qui déterminent les cas dans lesquels le recours au diagnostic préimplantatoire est justifié.

²⁵ « The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics: recommendations of the european societies of human genetics and human reproduction embryology », *European journal of human genetics*, 2006, 14, pp. 509-511.

²⁶ Cette interdiction résulte de la loi en Suisse, en Allemagne et en Autriche, mais pas en Italie, où la situation pourrait prochainement évoluer. La loi suisse qui régit l'assistance médicale à la procréation prohibe expressément le diagnostic préimplantatoire. En revanche, les lois allemande et autrichienne ne comprennent aucune interdiction explicite, mais plusieurs de leurs dispositions sont incompatibles avec cette pratique. En Italie, la loi du 19 février 2004 sur la procréation médicalement assistée peut être interprétée comme n'empêchant pas le recours au diagnostic préimplantatoire, mais les directives prises en juillet 2004 par voie réglementaire pour son application excluaient sans ambiguïté cette pratique. Comme de nouvelles directives, publiées en avril 2008, ont supprimé cette interdiction, le diagnostic préimplantatoire, qui était réalisé avant l'entrée en vigueur de la loi de 2004, pourrait prochainement être à nouveau proposé aux couples touchés par certaines maladies génétiques.

²⁷ *Preimplantatie genetische diagnostiek en screening*, Avis du Gezondheidsraad des Pays-Bas du 18 janvier 2006, disponible sur le site www.gr.nl/adviezen.php?Jaar=2006.

4. Considérations éthiques

La qualité de vie des enfants atteints d'une maladie héréditaire grave peut être fortement altérée. Même lorsqu'une maladie se manifeste à un âge plus avancé, elle s'accompagne généralement pour la personne touchée d'importantes douleurs physiques et psychiques.

Assurer à ces enfants un encadrement familial, psychologique, médical, social et pédagogique représente une tâche de grande ampleur qui requiert des ressources personnelles et des moyens importants. Ces personnes doivent par ailleurs bénéficier d'une intégration optimale dans la société dans le respect de leur dignité humaine. Il est légitime que de futurs parents, conscients du fait qu'ils présentent un risque de donner naissance à un enfant gravement atteint, prennent des précautions afin de l'éviter. Il est tout aussi légitime que la société accorde à ces parents les moyens nécessaires à cet égard.

Dans la mesure où des nouvelles technologies – le diagnostic prénatal (DPN) ou le diagnostic préimplantatoire (DPI) – permettent de déterminer si un fœtus ou un embryon est atteint ou non, il semble éthiquement justifié de recourir à l'une de ces techniques afin d'éviter la naissance d'enfants gravement atteints. Lorsque la détection directe de l'affection liée au chromosome X n'est pas possible, le Comité²⁸ admet l'utilisation des méthodes post-conceptionnelles qui, seules, offrent des garanties nécessaires, afin de prévenir la naissance d'enfants gravement malades.

4.1. Choisir le diagnostic prénatal (DPN) ou le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Dans son avis n° 18²⁹, le Comité a abordé en détail les différents points de vue relatifs au statut de l'embryon et a conclu qu'au sein du Comité, deux opinions contraires cohabitent. Pour certains membres, dès le moment de la fécondation de l'ovule, un embryon doit être considéré comme une personne et donc être protégé et traité en tant que tel. Ces membres expriment dès lors des réticences envers l'élimination des embryons porteurs sains. Etant toutefois conscients du fait que tous les embryons ne peuvent être transférés, il leur semble logique, lorsque le choix s'impose, de permettre aux parents de souhaiter que des embryons non porteurs soient sélectionnés. D'autres membres sont d'avis qu'un embryon ne peut être considéré comme une personne qu'à partir d'un certain stade de développement. Selon eux, un embryon qui vient de se former et qui fait l'objet d'un DPI ne peut être assimilé à une personne à protéger. Ils ne voient donc aucune objection morale à l'élimination des embryons porteurs sains, si tel est le souhait des parents.

En l'absence de problèmes de fécondité, peut se poser la question de savoir s'il est acceptable de procéder à un DPI dans la mesure où un diagnostic prénatal est possible. Le DPI implique en effet une procréation médicalement assistée, ce qui est souvent pénible pour les futures mères et s'accompagne d'un coût social certain. La fertilisation *in vitro* (FIV) n'est pas sans danger, ni pour la mère (risque d'infection, syndrome d'hyperstimulation ovarienne), ni pour l'enfant (morbidité et mortalité néonatales accrues).

Par ailleurs, le diagnostic prénatal comporte un risque accru (0,5 sur 100) de fausse couche. Si le fœtus est atteint, cela implique une interruption de grossesse à partir de trois mois, ce qui est généralement une source de souffrance psychique pour les parents qui ont

²⁸ Avis n°3 du 17 novembre 1997 du Comité Consultatif de Bioéthique relatif au choix du sexe.

²⁹ Avis n°18 du 16 septembre 2002 du Comité Consultatif de Bioéthique relatif à la recherche sur l'embryon humain *in vitro*.

vraisemblablement déjà réalisé un investissement affectif dans ce fœtus comme allant devenir leur futur enfant. Il est par ailleurs possible que plusieurs grossesses successives doivent être interrompues avant d'obtenir un fœtus non atteint. Si, par exemple, la probabilité d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4, certains couples devront passer par plusieurs grossesses avant d'avoir un enfant non atteint.

Les membres du Comité qui estiment que l'importance de protéger l'embryon augmente avec le degré de développement de celui-ci pourraient par ailleurs préférer, d'un point de vue éthique, le recours au DPI, quelle qu'en soit la lourdeur, à l'accomplissement d'un diagnostic prénatal. Le principal avantage du DPI est en effet qu'il permet d'éviter une interruption de grossesse; il a été relevé que ceci constitue la principale motivation de la majorité des couples qui y font appel, ces couples ayant souvent déjà vécu l'expérience malheureuse d'une interruption de grossesse pour raisons médicales³⁰.

Rappelons qu'en Italie, en 1994 déjà, 73% des patientes bêta-thalassémiques (une affection autosomale récessive touchant l'hémoglobine) privilégiaient le DPI au DPN³¹.

Les membres du Comité estiment qu'il revient aux parents intentionnels d'opter pour le diagnostic prénatal ou pour le DPI s'ils risquent de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie grave, même s'ils sont fertiles. Ils recommandent que lorsque le DPN est proposé aux familles concernées par des anomalies héréditaires, le DPI soit également présenté comme alternative³². Ils rejoignent néanmoins le Nederlandse Gezondheidsraad (Conseil de la Santé des Pays-Bas) lorsque celui-ci souligne qu'« il convient de veiller à ce que la possibilité de procéder à un DPI n'engendre pas de pression sociale incitant à son usage » et à ce que « la garantie de la solidarité demeure un point auquel il convient d'accorder une grande importance »³³.

4.2. Considérations éthiques concernant quatre situations différentes

4.2.1. Un couple qui recourt à la procréation médicalement assistée (PMA) à cause de problèmes de fertilité et qui risque de transmettre une mutation causant une affection héréditaire sévère

Si les auteurs d'un projet parental, qui présentent un risque élevé de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie grave et veulent l'éviter, rencontrent un problème de fécondité et doivent de toute manière recourir à la procréation médicalement assistée, il semble logique, qu'ils puissent recourir au DPI.

Ils demanderont alors de ne pas transférer les embryons atteints de l'affection. Il se peut qu'ils expriment également le désir de ne pas transférer les porteurs sains de la maladie, afin

³⁰ Vekemans M., Frydman R. et Munnich A., « Diagnostic pré-implantatoire », dans *Diagnostic prénatal, pratiques et enjeux*, Inserm, coll. Questions en santé publique, 2003, p. 54. Ces auteurs précisent que les couples faisant appel au DPI ont en général déjà un enfant atteint et connaissent bien les conséquences de la maladie à dépister. Ils concluent (p. 57) qu'« il convient de se souvenir à tout moment que cette méthode de diagnostic a été développée uniquement pour répondre au désarroi des familles en face d'un enfant atteint d'une maladie génétique, et cela reste donc son intention première ».

³¹ Palomba M.I., Monni G., *et al.*, « Psychological implications and acceptability of preimplantation diagnosis », *Human Reproduction*, 1994, 9, pp. 360-62.

³² Recommendations of the European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology, « The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics », *European Journal of Human Genetics*, 2006, 14, pp. 509-511.

³³ *Preimplantatie genetische diagnostiek en screening*. Avis du Gezondheidsraad des Pays-Bas du 18 janvier 2006, p. 34.

d'épargner à leurs descendants la charge psychologique d'une anomalie génétique et d'une grossesse à risque.

D'un point de vue éthique, pareille demande pose question, puisqu'il s'agit ici d'éliminer des porteurs sains, donc des enfants qui ne présenteront pas l'affection³⁴.

Tous les membres du Comité considèrent que cette demande est pourtant recevable en principe et estiment qu'à l'occasion d'un DPI, la sélection d'embryons non porteurs de la mutation peut être envisagée³⁵.

Toutefois, pour certains membres du Comité, si la demande est recevable en principe, il y a lieu d'examiner d'autres conditions. Ainsi, par exemple, l'élimination des porteurs sains implique-t-elle le recours à un nouveau cycle de stimulation ovarienne ou non ? Ces membres pensent que si les futurs parents ne disposent pas de suffisamment d'embryons présentant les qualités de développement requises pour pouvoir espérer que la grossesse aboutisse, il ne peut être question d'accéder à leur demande. Selon eux, entamer un nouveau cycle de stimulation ovarienne dans ce cas ne se justifie pas, compte tenu des risques que la femme encourt à chaque cycle de stimulation. Il leur semble en outre que la reprise d'un cycle de stimulation ovarienne alourdit inutilement les centres de PMA et représente dès lors un coût social injustifié. Ces membres partagent donc l'avis du Nederlandse Gezondheidsraad qui préconise de limiter l'évitement du transfert d'embryons porteurs sains aux situations qui n'impliquent pas le recours à un nouveau cycle de stimulation ovarienne.

D'autres membres considèrent qu'il appartient uniquement aux futurs parents de décider des risques qu'ils prennent et d'évaluer s'ils préfèrent entamer un nouveau cycle, malgré les problèmes de fertilité qu'ils rencontrent ou non. Dans tous les cas, qu'il s'agisse de parents qui recourent à une PMA par nécessité, tout en présentant un haut risque de mettre au monde un enfant atteint d'une maladie héréditaire grave, ou de ceux qui y recourent parce qu'ils désirent un DPI en l'absence de tout problème de fertilité (voir 4.2.2.), il est nécessaire d'envisager avec eux tous les scénarios possibles, avant le début de toute PMA qui s'accompagne d'un DPI, et de poursuivre cette discussion en fonction de chaque nouvelle situation concrète³⁶. Si, pour des raisons morales ou matérielles, le centre de fertilité impose

³⁴ Comme l'indiquent Sèle et Testart, « des garde-fous solides doivent être maintenus si l'on veut éviter qu'insensiblement on passe d'une procréation médicalement assistée à une véritable pro-éviction génétiquement contrôlée ». Cela étant, ils admettent qu'une fois l'objectif premier atteint, à savoir « l'élimination des embryons présentant la mutation, c'est-à-dire de ceux atteints par la maladie recherchée », « il reste encore un nombre d'embryons tel qu'il permet un choix de deuxième ou de troisième intention sur d'autres critères. Par exemple, à propos de la seule mutation identifiée, on peut détecter des embryons non malades mais porteurs sains de cette mutation. Un choix de deuxième intention peut conduire à éliminer ces embryons, non plus pour ce qu'ils sont, car ils sont sains, mais pour le gène défavorable qu'ils seraient susceptibles de transmettre ultérieurement » (Sèle B. et Testart J., « Le diagnostic préimplantatoire: quels outils, pour quelle quête? », dans Feuillet-Le Mintier B. (éd.), *Les lois « bioéthique » à l'épreuve des faits. Réalités et perspectives*, PUF, 1999, pp. 161-163). On peut relever que, six ans plus tôt, Testart proposait l'interdiction du DPI (*La procréation médicalisée*, Flammarion, coll. Dominos, 1993, pp. 95-103).

³⁵ Pour une discussion approfondie en ce sens, voir de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, pp. 3264-3265; à comparer avec la réaction de Ray P.F., « Ethics and genetics of carrier embryos », *Human Reproduction*, 2006, vol. 21, pp. 2722-2723. Il est également renvoyé aux nombreuses réflexions émises par le Comité dans son avis n°33 du 7 novembre 2005 relatif aux modifications géniques somatiques et germinales à visées thérapeutiques et/ou mélioratives.

³⁶ Le Comité souscrit aux recommandations précitées émises en ce sens par les European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology (*European Journal of Human Genetics*, 2006, 14, pp. 509-511) quant à la nécessité impérieuse d'un diagnostic correct et d'un conseil génétique, médical et psychologique complet, tant avant qu'après le DPI. Ces recommandations incluent le fait de n'envisager le DPI que dans le contexte de toutes les autres options possibles, en évaluant soigneusement ses avantages et ses inconvénients, et de ne l'effectuer que si le couple est d'accord de connaître le résultat et d'en accepter toutes les implications.

lui-même des limites claires, il est indispensable que les futurs parents en soient informés au préalable.

4.2.2. Un couple sans problèmes de fertilité recourt au DPI pour éviter de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie héréditaire grave

La situation peut se présenter lorsque la femme est porteuse d'une mutation sur un chromosome X. Pour autant que les parents aient opté pour un DPI afin de sélectionner des embryons non atteints, à cette occasion, il se pourrait qu'ils refusent également le transfert d'embryons porteurs sains³⁷.

Comme dans les cas décrits ci-dessus, cette demande est recevable en principe et, à l'occasion d'un DPI, la sélection d'embryons non porteurs de la mutation peut être envisagée.

Toutefois, toujours comme dans la situation au 4.2.1., certains membres estiment que la réponse à cette demande dépend du nombre d'embryons de qualité dont dispose le couple. Pour ces membres, la qualité morphologique des embryons peut être un élément prépondérant dans la décision de transfert ou d'initiation éventuelle d'un nouveau cycle de stimulation ovarienne.

D'autres membres considèrent qu'il appartient uniquement aux parents de choisir de se soumettre à un nouveau cycle de stimulation ovarienne si seuls les embryons porteurs sains sont de qualité. Pour ces membres, cette situation n'est pas tout à fait identique à celle des parents confrontés à des problèmes de fertilité. Dans les cas dont il est question ici, c'est pour éviter de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie grave que les parents ont recours à la PMA, ce qui en soi n'est pas anodin, surtout pour la femme. Si la mère décide qu'elle préfère subir un nouveau cycle afin d'éviter la naissance d'un enfant porteur sain qui risque de transmettre la mutation aux générations suivantes, notamment à l'une de ses filles qui devra elle-même recourir le cas échéant à une PMA, ces membres considèrent que cette décision est justifiée.

4.2.3. Un couple sans problèmes de fertilité désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteuses saines d'une maladie liée à l'X

La question du bien-fondé de l'élimination des embryons porteurs sains se pose ici différemment. Dans ce cas-ci, le recours au DPI n'a pas pour but d'éviter de donner naissance à des enfants atteints, mais vise uniquement à éviter de donner naissance à des enfants porteurs sains.

Lorsque le père est porteur d'une anomalie sur le chromosome X, tous les enfants seront sains, mais les filles seront porteuses de l'anomalie. La fille porteuse saine risque de donner naissance à un fils atteint et les parents craignent que la maladie du père se manifeste chez un de leurs petits-enfants et donne, dans le pire des cas, lieu à de nouvelles tragédies chez les générations suivantes. Certaines personnes ont souffert de l'existence d'une anomalie

³⁷ A cet égard, « ignorer l'information concernant le statut de porteur semble problématique, alors que la pré-sélection d'embryons non porteurs est manifestement raisonnable, car cela peut éviter la survenance de décisions difficiles en matière de reproduction pour les futures femmes »; « la sélection complémentaire écartant les embryons féminins porteurs pourrait bien être moralement justifiée » et « la perte d'embryons féminins sains ne serait pas disproportionnée » en vue d'« éviter des dilemmes reproductifs pour les futurs enfants en lien avec des risques de santé graves pour les petits-enfants », de sorte que « le bénéfice de santé est trans-générationnel » (de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, pp. 3264-3265, traduction libre).

héréditaire, notamment pour trouver un partenaire, et veulent à tout prix en éviter la reproduction dans les générations futures. On peut effectivement aisément comprendre que des parents bien intentionnés à l'égard de leurs enfants souhaitent les protéger contre des ennuis futurs. Lorsque le père atteint de l'anomalie du chromosome X a fort souffert de son handicap, il paraît assez compréhensible qu'il ne désire nullement que l'un de ses petits-fils en pâtisse.

Comme le précise le Nederlandse Gezondheidsraad, il est impossible de donner une définition scientifique objective d'une « maladie grave », puisqu'elle dépend notamment du ressenti de la famille. D'un point de vue purement psychologique, pour l'équilibre personnel du père, on comprend le souci de lui éviter de porter la culpabilité d'avoir transmis un gène handicapant à ses descendants.

Si leur fille, porteuse saine du gène muté sur le chromosome X, veut éviter la naissance d'un fils atteint, elle pourra éventuellement opter pour un DPI pour détecter la mutation. Concomitamment, elle pourra opter pour éviter la naissance d'une fille porteuse saine. Cette situation est similaire à celle décrite sous point 4.2.2..

Cependant, l'évolution de la technologie ne permettra-t-elle pas d'éviter plus facilement la naissance d'enfants atteints d'une maladie grave dans 20 ans et la lourdeur d'une PMA ne sera-t-elle pas nettement moindre d'ici quelque temps? En définitive, les parents intentionnels émettent le souhait que soient résolus, aujourd'hui et de façon radicale, des problèmes qui, demain, ne se poseront peut-être même pas.

Les questions que cette situation fait naître, évoquent le droit des parents de décider des conditions de vie qu'ils jugent acceptables pour enfanter. Face aux dilemmes que cela peut entraîner, certains membres du Comité considèrent qu'il appartient clairement aux parents de décider ce qui leur paraît le plus éthique : prévenir à tout prix des complications ultérieures éventuelles pour leurs descendants et, le cas échéant, subir un nouveau cycle de stimulation ovarienne, ou espérer que leurs enfants en seront épargnés ou auront la force et les moyens d'y faire face.

D'autres membres estiment qu'il ne faut en principe jamais accéder à une demande de DPI lorsqu'il s'agit uniquement d'éviter le transfert d'embryons porteurs sains, puisque ces enfants sont sains. S'ils comprennent fort bien le souci des parents qui veulent éviter des désagréments à leurs futurs enfants, ils trouvent cependant qu'il faut leur faire entendre raison, compte tenu de la charge actuelle de la PMA et du DPI pour la société et plus particulièrement pour les équipes médicales. Rien ne justifie, à leurs yeux, d'effectuer pareils investissements aujourd'hui lorsqu'il s'agit de protéger des générations futures pour lesquelles le problème ne se posera peut-être pas, par exemple, si le descendant ne désire pas procréer, et, s'il se pose, a de fortes chances de se résoudre plus aisément. Il leur semble que cette demande parentale est disproportionnée. S'ils concèdent qu'il est normal que des futurs parents désirent le meilleur pour leurs enfants, ils font remarquer que toute vie est une entreprise risquée et qu'il est impossible, voire néfaste, de vouloir protéger ces enfants contre tous les malheurs futurs qui pourraient leur arriver.

Parmi ces membres, certains adoptent une position moins tranchée et soutiennent qu'il est justifié, d'un point de vue éthique, de tenir compte du vécu des parents demandeurs. Dans des situations exceptionnelles, il leur semble admissible, pour des raisons essentiellement psychologiques, de prendre leur demande en considération. En effet, une fois adultes, ces enfants devenus eux-mêmes des parents intentionnels peuvent être confrontés aux mêmes difficultés que leurs propres parents. Il semble à première vue compréhensible que ces derniers souhaitent, dans la mesure du possible, leur épargner cette charge. Certains parents peuvent également craindre la réaction de leurs enfants lorsqu'ils devront leur expliquer qu'ils sont porteurs d'une mutation. On peut concevoir que ces porteurs sains

puissent reprocher à leurs parents d'avoir fait passer la satisfaction de leur désir d'enfant avant la qualité de vie de leurs enfants. D'autres parents craignent que leurs enfants, le moment venu, ne tiennent peut-être pas compte du risque héréditaire. Ils considèrent qu'il est de leur propre responsabilité de mettre tout en œuvre pour que cette affection familiale disparaisse.

D'autres membres encore estiment qu'il est impossible de placer les enfants à l'abri de tous les risques de la vie. Cette situation-ci leur paraît pourtant particulière, dans la mesure où il ne s'agit pas de protéger l'enfant contre un risque indéfini qu'il pourrait éventuellement courir mais de le prémunir d'un risque certain, notamment d'avoir à prendre des décisions difficiles en matière de reproduction, qu'à défaut on lui ferait courir en toute connaissance de cause.

Ces membres font également remarquer qu'il est non seulement impossible de prévoir l'avenir de ces enfants et donc d'anticiper leur éventuel propre désir d'enfant, mais également de prédire leur attitude face au risque qu'ils présentent de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie héréditaire grave. Si tous les membres s'accordent à dire qu'il est indispensable, lorsqu'un enfant est ou pourrait être porteur sain de la mutation causant une affection héréditaire sévère, que cette problématique fasse l'objet d'un dialogue franc au sein de la famille, certains membres font remarquer que le fait de tout « savoir » concernant l'expression clinique d'une maladie héréditaire grave, n'implique pas nécessairement la capacité d'assumer. Confrontées à une réalité gênante, certaines personnes pratiquent le déni. Lorsque les parents intentionnels doutent de la capacité qu'auront leurs enfants de gérer de façon responsable le fait d'être porteur sain d'une mutation causant une affection héréditaire sévère, ce doute justifie, sur un plan éthique, leur demande d'éviter le transfert d'embryons porteurs sains. Dans la mesure où la mutation peut se transmettre sur plusieurs générations, il leur semble imprudent de la transmettre consciemment.

Pour ces membres, il appartient avant tout aux parents de décider s'ils acceptent de confronter leurs enfants à ce type de problèmes ou non. Ces membres sont loin d'être insensibles à la question de la surcharge que le recours au DPI imposerait aux centres de génétique et de PMA, voire à d'autres parents intentionnels qui ne pourraient pas être pris en charge en temps voulu, mais il leur semble qu'il appartient à la société de pourvoir les centres des moyens nécessaires à cet effet. Rien ne permet au demeurant d'exclure que la société n'en bénéficierait pas, à plus long terme.

4.2.4. Un couple sans problèmes de fertilité désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteurs sains/porteuses saines d'une affection autosomale récessive

Nous allons discuter ici plus en détail de deux maladies relativement fréquentes : la mucoviscidose et l'anémie à hématies falciformes. Pour la mucoviscidose, la situation n'est problématique que lorsque les deux parents sont porteurs. Le risque que l'enfant soit atteint est alors de 1 sur 4. Deux embryons seront porteurs sains du gène et un ne sera ni atteint, ni porteur. La maladie étant très invalidante, il est éthiquement justifié de déterminer si l'on a affaire à un embryon atteint ou non. En cas de DPI, le problème de l'élimination des embryons porteurs sains peut se poser. Le risque qu'un porteur du gène récessif rencontre un autre porteur est cependant relativement faible (1 sur 20), de sorte qu'il semble moins légitime de les écarter pour cette seule raison.

Dans le cas de l'anémie à hématies falciformes, une anomalie de l'hémoglobine qui est également très pénible pour la personne atteinte, le problème éthique est plus complexe. L'incidence des porteurs sains de l'anémie à hématies falciformes dans les régions où sévit le

paludisme, surtout là où *Plasmodium falciparum* est l'agent infectieux, est en augmentation constante. Les porteurs de l'anémie à hématies falciformes bénéficient en effet d'une protection naturelle contre les complications neurologiques souvent mortelles du paludisme. Leur nombre croît donc au sein de la population globale, de sorte que le risque que les deux parents soient porteurs sains de la mutation causant l'anémie augmente, tout comme, en conséquence, le nombre d'enfants malades.

Nous pourrions dès lors plaider pour une élimination des embryons porteurs, afin de réduire le nombre des patients atteints d'anémie à hématies falciformes. Toutefois, étant donné qu'il n'existe pas encore de traitement efficace contre le paludisme cérébral, ce scénario implique une augmentation du nombre de décès dus au paludisme, du moins en Afrique noire, dans certaines régions d'Asie et en Amérique du Sud. Mais l'incidence de l'anémie à hématies falciformes est également en hausse dans les pays riches (1 naissance sur 2000), où le paludisme est absent. Ici se pose donc bien la question de l'éventuelle justification éthique de l'élimination des embryons porteurs sains. Celle-ci n'aura, néanmoins d'un point de vue statistique, que fort peu, voire pas, d'effet sur l'incidence de l'anémie.

Pour des raisons qui leur appartiennent, certains parents dont l'un est porteur d'une anomalie autosomale récessive peuvent avoir développé une angoisse excessive à l'idée de transmettre ce chromosome à leur descendance. Cela peut être le cas pour la mucoviscidose, puisque le parent porteur peut avoir vécu avec des malades dans sa famille proche. Comme cela a été signalé précédemment, le risque de rencontrer un partenaire également porteur sain de l'anomalie est actuellement de 1/20. Compte tenu de la lourdeur et du coût d'un DPI, il semble peu légitime, d'un point de vue éthique, d'accéder à la demande d'un DPI qui serait formulée par les parents intentionnels, lorsqu'un seul parent est porteur de la mutation et qu'il n'y a donc aucun risque de donner naissance à un enfant atteint³⁸. Certains membres pensent cependant que si, après de multiples entretiens avec des spécialistes *ad hoc*, les futurs parents ne réussissent pas à relativiser leur crainte et s'abstiendront donc de concrétiser un désir d'enfant génétiquement apparenté par peur de donner naissance à un enfant porteur sain, il faut examiner leur demande avec bienveillance, et éventuellement y accéder exceptionnellement.

5. Conclusions et recommandations

Le présent avis concerne le recours au DPI pour détecter les embryons qui sont *porteurs sains* d'une mutation causant une affection héréditaire grave qui peut entraîner un risque élevé pour leurs descendants, ceux-ci pouvant être atteints ou développer l'affection.

L'utilisation du DPI dans ce but doit être distinguée de celle qui vise à prévenir la naissance d'un enfant *atteint* de la maladie.

Lorsque des parents ont un risque élevé d'engendrer un enfant atteint par une affection héréditaire grave, tous les membres du Comité estiment qu'il appartient aux parents de décider, après une information et un conseil génétique spécifiques, à quelle technique ils souhaitent recourir, s'ils désirent éviter le risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie grave. En d'autres termes, dans cette hypothèse, le recours au DPI devrait être possible, même en l'absence de tout problème de fertilité.

³⁸ En ce sens, de Wert G., « Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases », *Human Reproduction*, 2005, vol. 20, p. 3264 : « au regard du (très) faible risque que le futur porteur a d'être confronté à des décisions difficiles en matière de reproduction, il serait disproportionné de rejeter catégoriquement ces embryons (sains) et d'entamer un nouveau traitement de FIV/DPI. Je présume que les parents intentionnels seront d'accord, du moins après une information adéquate » (traduction libre).

Lorsque le DPI est utilisé pour détecter des embryons porteurs sains, différentes situations peuvent être distinguées :

a. *Le couple rencontre des problèmes de fertilité et risque de transmettre une mutation causant une affection héréditaire sévère (i.e. risque élevé à un enfant atteint).*

Si le couple recourt au DPI pour éviter la naissance d'un enfant atteint et demande concomitamment de ne pas transférer des embryons porteurs sains, tous les membres du Comité estiment que cette demande peut être recevable.

Certains membres considèrent que pareille demande ne peut être rencontrée qu'à condition qu'elle ne nécessite pas de nouveau cycle de stimulation ovarienne. Selon ces membres, le choix des embryons qui seront transférés, est d'abord fonction de leur qualité morphologique. Dans le cas où plusieurs embryons de qualité morphologique satisfaisante sont disponibles pour transfert, on transférera de préférence des embryons non porteurs.

Pour d'autres membres, c'est la demande des parents qui prime et il leur appartient notamment de décider s'ils veulent ou non prendre le risque d'entamer un nouveau cycle de stimulation ovarienne afin d'éviter le transfert d'embryons porteurs sains. Ces membres considèrent néanmoins qu'il revient à la société, le cas échéant, de mettre les moyens nécessaires à la disposition des centres de PMA et des centres de génétique pour que la satisfaction de pareilles demandes ne retarde pas la prise en charge d'autres patients.

b. *Lorsque le couple ne connaît pas de problèmes de fertilité, recourt au DPI pour éviter de donner naissance à des enfants atteints d'une maladie héréditaire grave et désire concomitamment que les embryons porteurs sains de cette maladie ne soient pas transférés, les positions des membres du Comité sont identiques à celles énoncées pour la situation ci-dessus.*

c. *Dans la situation où le couple sans problèmes de fertilité, désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteuses saines d'une maladie liée à l'X, le recours au DPI paraît plus discutable.*

Ainsi, certains membres du Comité estiment qu'il ne faut en principe jamais accéder à une demande de DPI lorsqu'il s'agit *uniquement* d'éviter le transfert d'embryons porteurs sains, puisque ces enfants sont sains. Recourir à des technologies lourdes n'est pas acceptable à leurs yeux, d'autant qu'il est impossible de prédire si ces futurs adultes développeront un désir d'enfant et qu'en outre, il est probable que, dans 20 ans on disposera de moyens technologiques plus légers et moins coûteux pour éviter la naissance d'un enfant gravement malade. Ils pensent que pareille demande témoigne de l'existence d'un besoin surdimensionné de protéger ses enfants contre tous les risques de la vie.

Selon d'autres membres, la demande de DPI uniquement en vue d'éviter de donner naissance à des porteurs sains est recevable, mais uniquement à titre tout à fait exceptionnel. Ils considèrent cette demande comme excessive, compte tenu de la lourdeur du DPI, de la charge pour les centres qui la traitent et des risques encourus par la femme. Certains parents peuvent néanmoins avoir développé une telle appréhension à l'égard d'une affection héréditaire dont ils ont eux-mêmes souffert, qu'il leur est impossible d'assouvir un désir d'enfant lorsqu'ils ne sont pas certains de ne pas transmettre la mutation à leur descendance. Dans ces cas exceptionnels, ces membres considèrent qu'il peut être légitime de faire une exception à la règle générale qui consiste à refuser un DPI dans ce cas, et donc d'accéder à leur demande.

Enfin, d'autres membres considèrent que, s'agissant d'éviter à leur descendance de vivre des difficultés identifiées et prévisibles, il est admissible d'un point de vue éthique de laisser aux

parents la responsabilité de choisir. Le DPI pour éviter de donner naissance à des enfants porteurs sains doit, selon eux, leur être accessible, si tel est leur souhait.

d. Le couple, sans problèmes de fertilité, désire recourir au DPI uniquement pour éviter de donner naissance à des porteurs sains/porteuses saines d'une affection autosomale récessive
Accéder à la demande d'un DPI uniquement pour éviter de donner naissance à un enfant porteur sain d'une maladie autosomale récessive semble plus problématique encore, compte tenu du fait que le risque que cet enfant rencontre plus tard un partenaire également porteur sain de cette mutation est relativement faible. Selon tous les membres du Comité, ces demandes devraient en principe être refusées. Certains membres pensent néanmoins que, dans de rares cas, le vécu d'un parent par rapport à cette anomalie peut être à ce point chargé qu'il s'abstiendra de toute procréation s'il n'a pas la certitude que « son gène pathologique » ne sera plus transmis. Ces membres conseillent donc d'examiner ces situations au cas par cas et, si nécessaire, d'accéder exceptionnellement au DPI, en dépit de sa lourdeur et de son coût.

Glossaire

- **affection autosomale dominante** : « Une maladie qui se manifeste à la suite d'une mutation intéressant l'un des deux allèles d'une paire d'autosomes est dite autosomale dominante. Il y a une chance sur deux pour qu'un enfant dont l'un des deux parents est atteint d'une affection autosomale dominante soit atteint de la même maladie. » Un autosome est tout chromosome autre que les chromosomes sexuels – chez l'être humain, il s'agit des chromosomes 1 à 22. (Evers-Kiebooms G. et Welkenhuysen M. (éds), *Die ziekte in mijn familie, krijg ik die later ook?: predictieve genetische tests*, Leuven, LannooCampus, 2005, p.315, traduction).
- **affection autosomale récessive** : « Les maladies monogéniques sont des maladies héréditaires dues à la déficience d'un seul gène de l'ADN du noyau d'une cellule. Comme tout gène est hérité en deux exemplaires (deux « allèles »), l'un venant du père, l'autre de la mère, il convient de distinguer entre les maladies « dominantes* » et les maladies « récessives ». Pour que les premières apparaissent, il suffit qu'un seul des deux allèles soit anormal ; l'apparition des secondes, en revanche, nécessite que les deux allèles soient anormaux. Une maladie récessive nécessite la présence de l'anomalie sur les deux gènes, hérités l'un du père, l'autre de la mère. » (Serres M. et Farouki N., *Le livre de la médecine*, Poitiers, Le Pommier, 2001, pp. 396-397).
- **affection liée au chromosome X** : « Parmi les maladies monogéniques, celles qui sont provoquées par le défaut d'un gène porté par un chromosome sexuel (chromosome X) sont particulières et sont appelées « maladies liées au sexe ». On appelle « maladies autosomales » les autres maladies, dues à un gène porté par un chromosome non sexuel. On n'a toujours pas identifié de maladies liées au chromosome Y. Ce qui revient à dire que les maladies liées au sexe sont dues à des défauts de gènes portés par le chromosome X. Elles sont en général récessives, c'est-à-dire que la présence d'un allèle normal efface le trait anormal. » (Serres M. et Farouki N., *Le livre de la médecine*, Poitiers, Le Pommier, 2001, p. 397).
- **biopsie embryonnaire** : prélèvement d'une ou de plusieurs cellules d'un embryon de 6 à 8 cellules.
- **expression d'une mutation** : « La manière dont une mutation intéressant l'ADN ou le génotype se manifeste au niveau du phénotype, par exemple par des symptômes pathologiques plus ou moins prononcés » (Evers-Kiebooms G. et Welkenhuysen M. (éds), *Die ziekte in mijn familie, krijg ik die later ook?: predictieve genetische tests*, Leuven, LannooCampus, 2005, p.316, traduction).
- **FISH ou Fluorescent In Situ Hybridisation** : la technique de FISH est une technique de génétique moléculaire qui « consiste à marquer par une sonde fluorescente une zone spécifique du génome, soit une zone mutée, soit un chromosome. (...) Elle est utilisée pour mettre en évidence des anomalies des chromosomes (par exemple, les anomalies de nombre ou de structure) et pour faire des déterminations du sexe. » (Englert Y., « Fluorescent in situ hybridisation (FISH) » dans Hottot G. et Missa J.-N. (éds), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p. 468)
- **globule polaire** : « Dans certains cas (maladie génétique d'origine maternelle), on peut analyser l'ovocyte directement en examinant le premier et éventuellement le deuxième globule polaire expulsé pendant la constitution de l'ovocyte : si le gène anormal est retrouvé dans un des globules polaires, il n'est donc pas dans l'ovocyte. Il s'agit là d'un diagnostic préconceptionnel (seuls les ovocytes sains sont mis en fécondation) qui n'est utilisable que pour les maladies d'origine maternelle et peut poser des problèmes supplémentaires de fiabilité pour certaines indications précises. » (Englert Y., « Diagnostic

préimplantatoire (DPI) » dans Hottos G. et Missa J.-N. (éds), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p.276).

- **HLA ou Human Leukocyte Antigen**: « Antigènes leucocytaires humains impliqués dans l'acceptation ou le rejet des greffes ou des transplantations de tissus et d'organes. Ces antigènes sont présents à la surface de la plupart des cellules somatiques, à l'exception des globules rouges, mais sont plus faciles à étudier sur les globules blancs » (King R.C. et Stansfield W.D., *A dictionary of genetics*, Oxford university press, 2002, sixième édition, p. 185, traduction).
- **PCR ou Polymerase Chain Reaction** : la technique PCR est une technique de génétique moléculaire qui « consiste à couper l'ADN en fragments et ensuite à amplifier un segment à étudier en recopiant la séquence un grand nombre de fois afin de le rendre lisible. (Elle) permet de lire de manière précise un fragment d'ADN et est utilisée pour identifier les mutations d'un seul gène : l'exemple type de maladie monogénique est la mucoviscidose. » (Englert Y., « Polymerase chain reaction (PCR) » dans Hottos, G. et Missa, J.-N. (éds), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p.650).
- **syndrome de l'X fragile** : « Degré modéré de retard mental (QI de l'ordre de 50) présent chez les sujets de sexe masculin porteurs d'un chromosome X possédant un site fragile (...). Sa fréquence (...) est d'environ 1,8 pour 1.000. Le retard mental lié au chromosome X est responsable d'environ 25 % de l'ensemble des retards mentaux observés chez les sujets de sexe masculin. Le chromosome X fragile contient un gène qui est exprimé dans les cellules cérébrales humaines. » (King R.C. et Stansfield W.D., *A dictionary of genetics*, Oxford university press, 2002, sixième édition, p. 148, traduction).

L'avis a été préparé en commission restreinte 2008/1 composée de :

<i>Coprésidents</i>	<i>Corapporteurs</i>	<i>Membres</i>	<i>Membre du Bureau</i>
A. De Paepe M.-G. Pinsart	M. Bonduelle G. Genicot M. Roelandt	M. Bonduelle A. Dieudonné M. Dumont E. Eggermont G. Genicot E. Heinen G. Kiebooms G. Pennings M. Roelandt J.-A. Stiennon	P. Devroey

Membre du secrétariat : Veerle Weltens

Les documents de travail de la commission restreinte 2008/1 – questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.
