

Thèse Laurence Lepienne

Le diagnostic génétique préimplantatoire: Aspects éthiques et juridiques.

17 février 2000

INTRODUCTION

1.L'EMBRYON HUMAIN OBJET DE PRISE DE CONSCIENCE MORALE ET DE DEBATS JURIDIQUES,

1.1 HISTORIQUE

1.1.1. Les origines de l'embryologie.

1.1.1.1. L'Antiquité.

a) L'embryologie et les présocratiques.

b) Aristote

1.1.1.2. Le Moyen Âge.

1.1.1.3. La Renaissance.

1.1.1.4. Les dix-huitième et dix-neuvième Siècles.

1.1.1.5. Les dix-neuvième et vingtième Siècles: de l'embryologie à la biologie moléculaire du développement.

1.1.2. Les aspects biologiques du développement embryonnaire au vingtième Siècle

1.2. LES ASPECTS MORAUX LIES A LA NATURE DE L'EMBRYON HUMAIN.

1.2.1. Les grandes religions monothéistes

1.2.1.1. Le Judaïsme

1.2.1.2. L'Islam

1.2.1.3 Les religions Chrétiennes

a) Le point de vue Catholique

b) Le point de vue Protestant

c) Le point de vue Orthodoxe

1.2.2. Les aspects philosophiques.

1.3. QUELLE LEGISLATION POUR L'EMBRYON HUMAIN ?

1.3.1. Définitions

1.3.1.1. L'embryon.

1.3.1.2. L'embryon in vitro,

1.3.1.3. La notion de « pré-embryon

1.3.2. Quelle « condition » pour l'embryon humain ?

1.3.2.1. L'embryon humain personne humaine ,

1.3.2.2. L'embryon humain « amas de cellules »

1.3.2.3. L'embryon humain personne humaine potentielle

1.3.3. Quels critères adopter pour une définition d'une « condition » de l'embryon humain ?

1.3.4 La protection de l'embryon humain en droit français.

1.3.4.1. L'embryon in utero,

1.3.4.2. L'embryon in vitro et la loi de 1994

a) L'absence de statut explicite

b) Un statut implicite déduit des limites posées à son utilisation

1.3.5 L'embryon humain et la recherche.

1.3.5.1. Le statut éthique de la recherche,

1.3.5.2. L'article L1 52-8 du Code de la Santé Publique.

1.3.5.3. La diversité des législations nationales des pays de l'Union Européenne

2. LE DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE.

2.1. LES ASPECTS TECHNIQUES DU DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE,

2.1.1 L'obtention de l'embryon humain.

2.1.1.1 La fécondation in vitro

- a) La fécondation in vitro "classique "
- b) La micro-injection de spermatozoïdes (ICSI)..

2.1.1.2. Le lavage utérin.

2.1.2. Le prélèvement des cellules embryonnaires

2.1.2.1. La biopsie ovocytaire (du globule polaire).

2.1.2.2. La biopsie du blastomère.,

2.1.2.3. La biopsie du blastocyste.

2.1.3. L'analyse moléculaire du matériel cellulaire à des fins génétiques.

2.1.3.1. La Polymerase Chain Reaction (PCR)..

2.1.3.2. La méthode d'hybridation in-situ (FISH)..

2.1.4. La pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire ses indications-

2.2 LES ASPECTS JURIDIQUES Du DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE.

2.2.1. La législation européenne.

2.2.2. La législation française.

2.2.2.1. Les principes posés par les lois de 1994.

2.2.2.2. La genèse de la législation relative au Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

2.2.2.3. La Loi No 94-654 du 29 juillet 1994 l'article L1 62-17 du code de la santé publique.

2.2.2.4. Le décret n° 98-216 du 24 mars 1998 relatif au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro.

3. LA PROBLEMATIQUE: L'EMBRYON HUMAIN ET LE DIAGNOSTIC GENETIQUE PREIMPLANTATOIRE.

3.1. LA PROBLEMATIQUE TECHNIQUE

3.1.1. Le préalable au Diagnostic Génétique Préimplantatoire: La Fécondation In Vitro.,

3.1.2. La sécurité du prélèvement.

- a) Les conséquences possibles sur l'embryon humain.
- b) Les conséquences possibles sur l'enfant..

3.1.3. La fiabilité du diagnostic

3.2. LA PROBLEMATIQUE ETHIQUE

3.2.1. La question de l'acceptabilité des différentes formes de prélèvements.,

3.2.2. Le dilemme éthique relatif à l'appréciation de la qualité de la vie par rapport à la valeur intangible de la vie

3.2.3. Le dilemme éthique relatif au choix sélectif des embryons humains.

3.2.4. La question de l'extension des indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire..

3.2.5. Les bouleversements engendrés par la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

3.3. LA PROBLEMATIQUE JURIDIQUE

3.3.1. La pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire au regard de la protection de l'embryon humain.

3.3.2. Les problèmes d'interprétation de l'article L162-17 du Code de la Santé Publique.

4. CONTRIBUTION AU DEBAT ETHIQUE ET JURIDIQUE

4.1. MATERIEL ET METHODE,

4.2. PRESENTATION DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE

4.3 DISCUSSION DES RESULTATS

5. EXISTE-T-IL UNE cc CONDITION » ADEQUATE POUR L'EMBRYON HUMAIN ?

6. CONCLUSION

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Les progrès dans les domaines de la biologie moléculaire et de l'Assistance Médicale à la Procréation ont permis l'accès aux cellules, rendant possible l'étude des cellules embryonnaires de l'être humain. Ceci a permis de réaliser un Diagnostic Génétique Préimplantatoire sur les embryons in vitro.

En effet, la mise au point des méthodes de fécondation in vitro a conduit à obtenir des embryons humains susceptibles d'être maintenus en vie en dehors de la cavité utérine maternelle.

La possibilité de prélèvement cellulaire sur ces embryons et les progrès de la génétique moléculaire ont permis de réaliser le Diagnostic Génétique Préimplantatoire .

Alors que le Diagnostic Prénatal est effectué sur les annexes embryonnaires ou sur les cellules foetales in utero, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, quant à lui, porte sur l'embryon humain in vitro, c'est-à-dire isolé du sein maternel dès les premiers instants de la vie, en vue d'éclairer une décision de transfert in utero.

Ce Diagnostic consiste à prélever une ou plusieurs cellules sur des embryons afin de procéder à leur analyse génétique. Il permet d'identifier des maladies monogéniques et des anomalies chromosomiques. Il permet également de déterminer le sexe de l'embryon lorsqu'il s'agit de maladies liées au chromosome X. Seuls les embryons indemnes ou porteurs sains de la maladie ou de l'anomalie seront transférés in utero.

La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, en introduisant l'article L 162-17 au Code de la Santé Publique a autorisé cette technique, de façon exceptionnelle et selon des conditions très strictes. La loi définit le Diagnostic Génétique Préimplantatoire comme étant « le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro ». Il est exclusivement réservé à des couples présentant une forte probabilité de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. En outre, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire ne peut être effectué que lorsqu' a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie. Enfin, le diagnostic ne peut avoir pour objet que de rechercher cette affection.

La loi pose un certain nombre de conditions relatives au consentement des membres du couple ainsi qu'aux activités des centres.

Le décret n° 98-216 du 24 mars 1998 a confirmé le caractère exceptionnel du recours au Diagnostic Génétique Préimplantatoire tout en précisant les conditions de sa réalisation.

Cependant, cette technique nouvelle suscite à la fois des promesses et des inquiétudes.

Considérée, encore aujourd'hui, comme étant au stade expérimental, elle soulève des difficultés d'ordre technique et pose, en outre, des problèmes éthiques et juridiques.

Dans le cadre de cette thèse, compte tenu des différentes perceptions socioculturelles liées à la spécificité de l'embryon humain, nous aborderons dans un premier temps la question de l'embryon humain.

Nous présenterons, dans un deuxième temps, les aspects techniques éthiques et juridiques du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

Ceci nous conduira à élaborer une problématique concernant le Diagnostic Génétique Préimplantatoire qui tiendra compte de ce que nous avons appelé la « condition embryonnaire ».

La problématique liée à la mise en oeuvre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire est complexe dans la mesure où sa pratique soulève des questions techniques, éthiques et juridiques. Ces divers aspects seront donc examinés.

Seront également présentés puis analysés les résultats d'un questionnaire qui a été adressé à des médecins et à des biologistes impliqués dans les indications et dans la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Dans ce contexte et dans le cadre du débat actuel relatif au statut de l'embryon, il nous a semblé opportun de réfléchir sur la question de savoir s'il existe une « protection » adéquate pour l'embryon humain tenant compte de la condition embryonnaire ».

Conclusion

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire étant pratiqué sur l'embryon humain in vitro , il a semblé inévitable, en premier lieu, d'aborder les différents aspects liés à l'embryon humain.

Néanmoins, concernant la mise au point d'un éventuel statut de l'embryon humain, il ne nous est pas permis de trancher cette question. Celle-ci fait l'objet de débats séculaires tant sur le plan religieux que philosophique ou scientifique. Il appartient davantage au législateur de poser les grands principes visant à garantir la dignité humaine et notamment d'envisager les différentes techniques et leurs conséquences sur l'embryon afin de poser un encadrement à son utilisation. Ceci permettrait de dégager, non pas un statut proprement dit de l'embryon, mais une « condition embryonnaire » particulière de l'être humain qui tiendrait compte de sa singularité.

En ce domaine, il conviendrait d'allier à l'éthique de conviction, qui guide les choix individuels, l'éthique de responsabilité, qui prend en compte les intérêts de la collectivité et des générations futures. L'éthique de responsabilité repose sur la loi civile et permet de dégager certaines garanties.

A ce titre, les lois du 29 juillet 1994 en sont l'illustration. Celles-ci ne définissent ni l'embryon en tant que tel, ni un statut juridique qui lui serait applicable. Elles posent néanmoins un cadre et des limites à son utilisation.

Ainsi, en ce qui concerne plus particulièrement le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, en introduisant un article L 162-17 au Code de la Santé Publique, l'a autorisé de façon exceptionnelle et selon des conditions très strictes. Le Décret du 24 mars 1998 a confirmé son caractère exceptionnel tout en précisant les conditions de sa réalisation. Actuellement, seuls deux centres en France sont autorisés à le pratiquer.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire représente de grands espoirs pour de nombreux couples ayant un risque de transmettre une anomalie ou une maladie génétique grave à leur descendance. Il suscite néanmoins de vives critiques. Il était donc nécessaire et important d'attirer l'attention sur ses éventuels dangers afin de tenter de dégager des lignes directrices.

La problématique liée à la mise en oeuvre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire est d'une grande complexité dans la mesure où cette technique soulève des questions d'ordre technique, éthique et juridique.

En premier lieu la technique d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire, bien que mise en pratique depuis dix ans est toujours considérée, à l'heure actuelle, comme étant au stade expérimental. Celle-ci implique la mise en oeuvre de techniques de micromanipulations minutieuses. Il existe donc une part d'incertitude concernant l'innocuité du prélèvement sur l'embryon ainsi que la fiabilité du diagnostic. Il est indispensable que celui-ci soit confirmé par un Diagnostic Prénatal en cours de grossesse. Dans tous les cas, il est nécessaire que le couple concerné soit informé sur les risques éventuels du prélèvement sur le développement embryonnaire ainsi que les risques d'erreur du diagnostic. Enfin, il est nécessaire d'envisager un regroupement des données obtenues à partir des centres qui pratiquent le Diagnostic Génétique Préimplantatoire en vue d'un suivi des enfants nés après cette technique.

La complexité de la problématique éthique résulte essentiellement des différentes perceptions liées à la nature ou au statut moral de l'embryon humain.

En tout premier lieu, il s'agit d'une procédure invasive qui nécessite le prélèvement des cellules sur l'embryon. Se pose donc la question de l'acceptabilité des différentes formes de prélèvement. En ce domaine, le prélèvement du premier globule polaire effectué sur l'ovocyte avant fécondation pourrait présenter une alternative éthiquement acceptable pour de nombreux couples. Celui-ci est pratiqué dans plusieurs pays, mais la loi française reste silencieuse sur ce point dans la mesure où elle définit le Diagnostic Génétique Préimplantatoire comme étant « le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro ». Il conviendrait d'envisager une disposition législative à son sujet.

Le prélèvement du blastocyste semble, d'un point de vue moral, acceptable dans la mesure où les cellules qui contribuent à la formation de l'embryon demeurent indemnes. Il a même pu être comparé au prélèvement de villosités choriales, à un stade très précoce.

Le prélèvement qui soulève davantage d'objections est celui du blastomère, les cellules étant, à ce stade, totipotentes et peuvent donc, en théorie, se développer séparément en un nouvel organisme.

Dans tous les cas, il est indispensable que tout prélèvement soit lié à une indication précise pour une maladie d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic, dans le cadre des connaissances actuelles de la médecine.

Se pose ensuite le dilemme éthique relatif à l'appréciation de la qualité de la vie par rapport à la valeur intangible de la vie. Le caractère exceptionnel du recours au Diagnostic Génétique Préimplantatoire ainsi que des indications strictement médicales revêtent, ici encore, une grande importance. Le choix sélectif des embryons doit demeurer, en outre, une décision individuelle guidée par un conseil génétique personnalisé mettant en lumière les critères de maladies ou anomalies génétiques particulièrement graves et incurables au moment du diagnostic en l'état actuel des connaissances médicales.

En effet, la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire fait craindre d'éventuelles dérives eugéniques, liées non seulement au choix sélectif des embryons, mais aussi à une possible extension de ses indications. Il convient de souligner, une possible extension du champ d'application pour des maladies ne comportant pas un caractère d'une particulière gravité, pour des maladies d'apparition tardive, pour des maladies polygéniques telles que le cancer ou même pour des caractères purement physiques. Or, force est de constater que la loi reste silencieuse sur les critères tenant à la certitude de l'apparition de la maladie pour l'embryon concerné et la longévité des Individus atteints. Certaines maladies sont en effet incurables et d'apparition tardive, mais n'empêchent pas l'individu de vivre de longues années une vie normale.

Au plan collectif, il appartient, en effet, à la loi de tracer une frontière entre le permis et l'interdit. Or, il nous semble qu'en ce qui concerne ces derniers critères, la loi est imprécise. En outre, il pourrait être envisagé la constitution d'un fichier national anonyme indiquant les anomalies ou maladies génétiques pour lesquelles un Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été prescrit. Pour autant, un tel fichier, ne saurait en aucun cas constituer une liste des indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Il permettrait essentiellement d'assurer un dispositif de veille sur les conditions propres à la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

D'une façon générale, le conseil génétique prend, dans le cadre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, toute son importance. Il doit être adapté à chaque cas et précis quant à la procédure. Il devrait constituer le meilleur moyen de déterminer, au cas par cas, la notion de gravité et permettrait ainsi d'éviter toute dérive eugénique.

En ce qui concerne la problématique juridique, il nous a semblé que l'interprétation de l'article L162-17 du Code de la Santé Publique peut parfois paraître difficile en raison, soit de l'ambiguïté, soit de l'imprécision de certaines dispositions.

Notamment, il convient de souligner dans quelle mesure le Diagnostic Génétique Préimplantatoire peut avoir pour objet de traiter une maladie dès lors que sa prescription est soumise à la condition de transmission d'une maladie incurable. Il existe également une contradiction dans le fait que le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a pour objet la prévention de la maladie recherchée alors qu'à l'heure actuelle la prévention ne peut que passer par le non transfert in utero des embryons atteints.

Enfin, il a semblé important de souligner l'imprécision de la notion « d'anomalie génétique d'une particulière gravité » et surtout son caractère subjectif.

Ainsi, les praticiens devant mettre en application le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, il a semblé nécessaire de recueillir l'opinion de ceux-ci. Un questionnaire a donc été envoyé à cinq catégories de praticiens susceptibles d'être concernés par la mise en oeuvre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

des Biologistes de la Reproduction ;

des Médecins ou Biologistes Génétiques

des Gynécologues ;

des Biologistes Moléculaires

des Biologistes Cellulaires.

Le questionnaire a été divisé en deux parties : l'une avant le vote de la loi, la seconde partie après le vote de la loi.

L'objectif de la première partie de ce questionnaire était d'examiner la perception qu'avaient les praticiens quant aux indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire avant le vote de la loi et de savoir si avant cette loi, ils avaient fait l'objet de demandes et pour quels types d'indications.

La seconde partie, quant à elle, avait pour objectif de recueillir leur opinion concernant la notion de maladie génétique d'une particulière gravité et de savoir quels types d'indications étaient envisageables. Il s'agissait également de recueillir l'opinion des praticiens quant aux mesures d'agrément des centres, quant au conseil génétique encadrant le Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Il leur a été enfin demandé de se prononcer d'une part sur l'établissement d'une liste nationale regroupant les anomalies ou maladies génétiques ayant fait l'objet d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire, d'autre part sur le Diagnostic Génétique Préimplantatoire tel qu'encadré par la loi du 29 juillet 1994.

Il a pu être observé :

-En premier lieu, que dès avant le vote de la loi, les praticiens (Gynécologues et Généticiens) ont fait l'objet de demandes de Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Ces demandes ont concerné, pour une large part, un risque pathologique et en premier lieu le risque de mucoviscidose. Elles ont également concerné, dans une moindre mesure, le diagnostic de sexe lié à une maladie et notamment l'X fragile. Il n'y a eu aucune demande de diagnostic de sexe de pure convenance personnelle, ni de recherche d'autres caractéristiques.

-En second lieu, avant le vote de la loi, les indications possibles d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire étaient dorénavant et déjà, pour la grande majorité des praticiens, la recherche d'un risque d'anomalie grave, les autres catégories d'anomalies ou maladies (modérées, mineures ou autres) ne représentent qu'une réponse-3. Ici encore, la mucoviscidose est l'exemple le plus cité, suivi de la myopathie de Duchenne puis de la trisomie 21.

La mucoviscidose, la myopathie de Duchenne et les trisomies demeurent, aujourd'hui, les pathologies les plus citées recouvrant la notion de maladie génétique d'une particulière gravité et pouvant donner accès au Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

-Pour ces praticiens, le diagnostic de maladies génétiques impliquant des mesures préventives dès la naissance ne peut pas faire l'objet d'une indication de Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

-Les praticiens refusent à l'unanimité que puisse faire l'objet d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire le choix du sexe dans une famille nombreuse ne comprenant que des enfants du même sexe.

-Les praticiens refuseraient de pratiquer un Diagnostic Génétique Préimplantatoire : pour des maladies d'apparition tardive (exemple : chorée de Huntington), pour le diagnostic de sexe hors maladies liées à l'X, pour la recherche d'aneuploïdie, pour le daltonisme ou encore pour des déficits divers ou maladies monogéniques peu sévères accessibles à une thérapeutique.

-Dans leur grande majorité, les praticiens souhaitent des mesures d'agrément pour les centres destinés à pratiquer le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, plus restrictives que pour les centres de Diagnostic Prénatal.

En ce qui concerne les particularités propres au conseil génétique encadrant le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, les praticiens souhaitent que les couples soient informés très précisément, notamment sur :

Le déroulement de la procédure pour laquelle doivent être mises en lumière la nécessité de recourir à l'Assistance Médicale à la Procréation et ses contraintes.

La complexité de la technologie requise pour le Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Doit être précisée la nécessité de confirmer le Diagnostic Génétique Préimplantatoire par un Diagnostic Prénatal en cours de grossesse.

Le problème du remplacement des embryons hétérozygotes pour une maladie récessive.

-En outre, les professionnels soulignent le fait que le conseil génétique doit être relatif à chaque pathologie concernée.

-Les praticiens sont, en majorité, favorables à l'établissement d'une liste nationale regroupant les anomalies ou maladies génétiques pour lesquelles un Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été prescrit (ne devant, en aucun cas, constituer une liste des indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire).

-Enfin, les praticiens sont favorables, dans leur grande majorité, au Diagnostic Génétique Préimplantatoire tel qu'encadré par la loi du 29 juillet 1994 et la trouvent prudente, bien équilibrée et fixant un cadre précis des indications médicales.

Ainsi, après avoir abordé les aspects éthiques et juridiques du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, puis éclairé la problématique liée au Diagnostic Génétique Préimplantatoire, notamment par l'analyse d'un questionnaire effectué auprès des biologistes et des médecins amenés à proposer ou à pratiquer ce type de diagnostic sur l'embryon humain, notre contribution originale a permis de préciser les modalités pratiques du Diagnostic et d'aborder, dans le cadre spécifique, la question de la « condition embryonnaire ».

Notre préoccupation principale, tout au long de ce travail, a été, sans entraver les progrès des nouvelles techniques biomédicales de Diagnostic Génétique Préimplantatoire, d'assurer une protection adéquate de l'embryon humain, enjeu de responsabilité collective en tant qu'élément indispensable à la survie de l'espèce humaine et à la pérennisation de la spécificité propre de l'être humain.