**AVIS N°3
AVIS RELATIF AU CHOIX DU SEXE**

Question pour avis au Comité Consultatif de bioéthique: le Ministre Flamand des Finances, du Budget et de la Politique de Santé, 29 mars 1996:

“Considérant l'article 8 de l'Accord de coopération du 15 janvier 1993 portant création d'un Comité Consultatif de bioéthique, je tiens à soumettre, en tant que Ministre responsable de la politique de santé en Communauté flamande, les questions suivantes à l'avis du Comité :

Il existe dans le monde entier une dizaine de cliniques pratiquant le choix du sexe. La plupart d'entre elles se trouvent aux Etats-Unis, en Asie et au Moyen-Orient. La première "Gender-Clinic" européenne a ouvert ses portes à Londres en janvier 1993. Les Pays-Bas ont entre-temps suivi cet exemple. En novembre 1995, les médias annonçaient que les fondateurs de la clinique néerlandaise avaient l'intention de créer un établissement de ce genre en Flandre.

Quelles sont, dans l'état actuel des connaissances médicales, les techniques utilisées dans le domaine du choix du sexe ? Quelle est leur fiabilité ?

Quelles sont les indications médicales pour lesquelles ces techniques peuvent être mises en oeuvre ?

Outre les indications strictement médicales, peut-on en envisager d'autres ?

Quels sont les risques liés à cette technique pour l'embryon, pour l'individu, pour des groupes dans la société et pour la société en tant que telle ?

Ces risques sont -ils de nature telle qu'une application incontrôlée de ces techniques n'est pas justifiée?

Le droit actuel offre-t-il des possibilités pour prévenir ou combattre les applications non désirées de ces techniques ? Si tel n'est pas le cas, le Comité voit-il des raisons d'entreprendre une quelconque action législative en la matière ou de promouvoir d'une autre manière l'adoption de règles tendant à prévenir les applications indésirées visées ci-avant (p.e. codes de conduite; déontologie médicale, etc.)?

La politique menée en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas, où de telles cliniques existent déjà, offre-t-elle des éléments de références pertinents ?”

Co-présidents

Chr. Hennau-Hublet, P. Devroey

Co-rapporteurs

N. Becker, P. Schotsmans

Membres de la Commission : Christiane Hennau (co-présidente), Paul Devroey (co-président), Nathalie Becker (co-rapporteur), Paul Schotsmans (co-rapporteur), Jean-Philippe Cobbaut, Gery Evers-Kiebooms, Micheline Roelandt, Rosita Winkler.

Membre du Bureau : Etienne Vermeersch

Experts extérieurs: J.J. Cassiman, L. Roegiers, G.A. Rose, A. Van Steirteghem

* * * * *

Avant-propos

Le Comité a examiné les questions de Madame la Ministre Wivina Demeester-De Meyer et propose un avis.

Le Comité constate que le choix du sexe pour des raisons non médicales pose des problèmes éthiques particulièrement complexes. On peut constater au sein du Comité trois visions en ce qui concerne le choix du sexe pour des raisons non médicales. Certains membres rejettent radicalement toute forme de choix du sexe pour des raisons non médicales, d'autres y sont favorables, tandis que certains ne l'acceptent que sous certaines conditions. Il est donc indispensable de prendre le temps pour une analyse approfondie et une discussion de fond sur l'éthique de cette technique, mais aussi sur ses implications psychologiques et sociales.

Ceci n'empêche pas néanmoins que le Comité propose un avis relatif aux différentes méthodes de choix du sexe pour des raisons médicales (a "State of the Art") et un avis sur l'utilisation de ces méthodes pour des raisons médicales. Le Comité propose en même temps d'élargir sa Commission restreinte pour approfondir la discussion éthique et interdisciplinaire de fond quant à la problématique de l'utilisation des techniques de choix pour des raisons non-médicales.

AVIS

1. Quelles sont, dans l'état actuel des connaissances médicales, les techniques utilisées dans le domaine du choix du sexe? Quelles sont les indications médicales pour lesquelles ces techniques peuvent être mises en oeuvre? Quelle est leur fiabilité?

Il existe à l'heure actuelle deux grands types de méthodes utilisées dans la problématique de choix du sexe: les méthodes pré- et post-conceptionnelles. Des méthodes dites naturelles (p.ex. alimentation spéciale, etc.) sont aussi pratiquées, mais elles ne sont absolument pas fiables.

1.1. Méthodes préconceptionnelles : sélection du sperme

La sélection du sperme est réalisée en vue de dissocier les spermatozoïdes porteurs d'un chromosome Y (qui engendreront un garçon) de ceux qui sont porteurs d'un chromosome X (qui engendreront une fille). Les différentes techniques mises au point jusqu'à présent se basent sur trois propriétés :

1. la différence de poids entre les deux populations de spermatozoïdes (le poids des spermatozoïdes Y est de 3 % inférieur à celui des X);
2. la différence de vitesse de migration des deux populations de spermatozoïdes à travers un coussin d'albumine (voir la méthode d'Ericsson décrite ci-après).
3. la coloration fluorescente des spermatozoïdes;

L'insémination peut alors être pratiquée avec des spermatozoïdes enrichis de Y lorsque l'on souhaite un garçon, ou de X lorsque l'on souhaite une fille.

L'existence d'une méthode adéquate et absolument fiable pour séparer les spermatozoïdes X et Y dans l'éjaculat faciliterait la prévention des maladies héréditaires liées au sexe. La plupart de ces maladies sont dues en effet à des mutations de gènes localisés sur le chromosome X. Les filles possèdent deux chromosomes X. Si l'un de ces deux chromosomes porte le gène muté, la fille ne sera dans la plupart des cas pas atteinte d'une anomalie génétique. Par contre, elle pourra transmettre la maladie à ses fils. Chez les couples où le risque d'affection sévère liée au chromosome X est élevé, il serait possible d'inséminer la femme avec des spermatozoïdes enrichis en X ou - si nécessaire - ces spermatozoïdes pourraient être utilisés pour une procréation médicalement assistée telle que la Fécondation In Vitro. Au cours des dernières décennies, différentes méthodes d'enrichissement ont été testées parmi lesquelles la filtration Sephadex ou le passage par un gradient d'albumine. Aucune de ces méthodes ne peut être utilisée pour prévenir des affections liées au sexe car leur fiabilité est très insuffisante, malgré qu'elle permette un certain enrichissement en spermatozoïdes X ou Y. Une méthode plus récente consiste à colorer les spermatozoïdes X et Y avec des sondes spécifiques fluorescentes, les deux populations étant triées par cytométrie de flux. Les fractions triées contiennent 82 % de spermatozoïdes X ou 75 % de spermatozoïdes Y. L'enrichissement est donc trop faible pour pratiquer une insémination afin de prévenir des maladies héréditaires liées au sexe. Cette méthode peut éventuellement être utilisée pour obtenir un plus grand

nombre d'embryons féminins après une Fécondation In Vitro, embryons dont le sexe doit encore ensuite être déterminé. Certains chercheurs ont également émis des réserves concernant cette méthode qui recourt à des substances potentiellement mutagènes (le fluorochrome et les rayons laser).

La méthode utilisée dans la plupart des “gender clinics” est la méthode d’Ericsson, basée sur une différence de vitesse de migration des spermatozoïdes X et Y à travers un coussin d’albumine (cfr. Ericsson, R.J., Langevin, C.N. and Nishino, M., Isolation of fractions rich in human Y sperm, in Nature, 1973, 246, 421-424). Aucun effet dommageable à l’embryon ou à l’enfant n’a été observé à la suite de l’utilisation de cette technique. Cette méthode atteint 80 à 85 % de réussite pour la sélection d’un garçon. Pour la sélection d’une fille, ce taux est inférieur (Rappelons que la chance d’avoir naturellement un enfant de l’un ou de l’autre sexe est d’environ 50 %).

Appréciation. Ces techniques ne sont pas appliquées en Belgique. Elles ne sont pas chères. Elles sont cependant peu fiables. Actuellement la sélection du sexe à partir du sperme n’offre donc pas de garanties suffisantes pour être médicalement justifiée.

1.2. Les méthodes postconceptionnelles

Nous examinerons successivement le diagnostic prénatal et les récents développements relatifs à l’examen de l’embryon in vitro, c’est-à-dire le diagnostic génétique pré-implantatoire (DGP).

1.2.1. Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal conventionnel permet de déterminer le sexe de l’enfant après un caryotype sur des cellules du fœtus. Le résultat est connu durant le premier trimestre de la grossesse après un examen des villosités chorioniques ou durant le deuxième trimestre de la grossesse après un examen des cellules amniotiques obtenues après une amniocentèse. L’application de ces techniques requiert une collaboration étroite entre les centres d’obstétrique et les centres de génétique.

Quelles sont les indications pour déterminer le sexe par diagnostic prénatal ? Diverses affections génétiques sont liées au sexe, par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne et le syndrome du X fragile. En général, les personnes de sexe masculin sont atteintes plus fréquemment car la plupart de ces maladies sont dues à des mutations de gènes portées par le chromosome X. La femme portant deux chromosomes X, le gène sain compense et la maladie, en général, ne se développera pas. L’absence du gène ou un gène anormal provenant du chromosome X maternel peut donc avoir des conséquences graves pour la santé du garçon. Depuis quelques années, il est possible de déterminer par une analyse de l’ADN si le fœtus est ou non atteint. Un diagnostic précis n’est cependant pas

possible dans un certain nombre de cas. Des affections génétiques graves, liées au chromosome X, qu'il n'est pas possible de traiter constituent une indication pour un diagnostic prénatal de détermination de sexe. S'il apparaît qu'il s'agit d'un garçon, les parents qui n'y ont pas d'objections peuvent opter pour un avortement. Comme il n'est pas possible de distinguer si le garçon est ou non atteint, il se peut que l'avortement ait lieu à l'égard d'un garçon non atteint.

Appréciation: La prévention des maladies graves liées au sexe par le biais du diagnostic prénatal est fiable. Les risques d'erreur sont très faibles. Les analyses pratiquées à cette fin le sont dans des centres de génétique spécialisés, par un personnel spécialisé. Par contre, la mise en oeuvre reste coûteuse.

1.2.2. Diagnostic génétique préimplantatoire (DGP)

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) pour la détermination du sexe suppose trois étapes : une fécondation in vitro, une détermination du sexe de l'embryon et le transfert de l'embryon dans l'utérus de la femme. Le DGP permet donc de déterminer le sexe avant de transférer l'embryon dans l'utérus. Le DGP reste néanmoins une technique expérimentale qui, dans le monde, est appliquée dans un nombre limité de centres. La grande différence par rapport au diagnostic prénatal, est que le DGP permet l'examen génétique avant la grossesse proprement dite.

Après une fécondation in vitro, un ou deux blastomères sont prélevés par des techniques de micro-manipulation sur des embryons jusqu'au stade de huit cellules. La détermination du sexe de l'embryon peut se faire sur ces blastomères isolés par deux techniques : une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou, comme c'est le cas plus généralement aujourd'hui, une hybridation *in situ* avec des sondes fluorescentes (FISH).

La PCR doit être réalisée à l'aide de sondes spécifiques X et Y et requiert des mesures de précautions spécifiques pour prévenir une contamination de l'ADN.

A l'heure actuelle, la détermination du sexe s'effectue essentiellement par la technique FISH. Cette technique consiste à identifier, sur une préparation de chromosomes cellulaires, un segment chromosomique particulier (du X ou du Y si on veut déterminer le sexe de l'embryon), grâce à une sonde moléculaire spécifique marquée par un fluorochrome. La présence de deux chromosomes X dans les blastomères indique un embryon féminin; la présence d'un chromosome X et d'un chromosome Y signalent la présence d'un embryon masculin. Cette technique est réalisée en quelques heures et peut donc être utilisée pour un diagnostic préimplantatoire. Elle est moins sujette

à erreur que la PCR et permet en outre de détecter avec une grande fiabilité des anomalies chromosomiques numériques et des mosaïcismes.

Dix à vingt centres dans le monde utilisent ces deux techniques (FISH ou PCR) pour la détermination préimplantatoire du sexe. Une centaine d'enfants sont déjà nés par cette méthode. Etant donné que ces techniques sont encore très récentes, un diagnostic prénatal de vérification est proposé en cas de grossesse. En outre, pour s'assurer de l'absence de nocivité du diagnostic préimplantatoire, il est nécessaire d'assurer le suivi des enfants nés à la suite de l'application de ce diagnostic.

Appréciation : ce test apparaît jusqu'à présent très fiable. Les coûts de la méthode sont cependant extrêmement élevés. Le diagnostic pré-implantatoire est exclusivement indiqué en cas de maladie héréditaire grave. La détermination du sexe par le diagnostic pré-implantatoire n'est envisagée que si le diagnostic précis de la maladie héréditaire est impossible. La méthode est très lourde en raison du recours obligé à la Fécondation In Vitro.

Dans la mesure où les deux méthodes post-conceptionnelles manipulent l'embryon humain et conduisent parfois à sa destruction, certains membres du Comité rappellent ici leur objection éthique à ces méthodes qu'ils considèrent mûes par une volonté eugénique et que –selon eux- rien ne peut justifier.

2. Avis sur la place actuelle des techniques de choix du sexe et l'opportunité des cliniques de choix du sexe.

Dans l'état actuel de la science et des techniques médicales, on ne peut accepter l'installation d'une "gender clinic". En effet, les méthodes préconceptionnelles ne sont pas fiables et n'offrent aucune garantie de bon résultat.

Par ailleurs, le Comité conseille de limiter l'application des méthodes postconceptionnelles de sélection du sexe à la prévention de maladies héréditaires graves liées au sexe et ce uniquement lorsque s'avère impossible le diagnostic précis de la maladie héréditaire.

Le Comité est d'avis que l'application de ces méthodes postconceptionnelles de sélection du sexe ne peut être réalisée qu'au sein d'établissements comprenant un centre pour la procréation médicalement assistée et un centre pour l'hérédité humaine, qui travaillent en étroite collaboration. Le Comité est d'avis que l'autorité responsable ne reconnaisse que les établissements où travaille un personnel suffisamment qualifié.

Cet avis fut élaboré en commission restreinte 96/2 par Mesdames Nathalie BECKER (Co-rapporteur) Gerry EVERS-KIEBOOMS, Christiane HENNAU-HUBLET (Co-Présidente), Micheline ROELANDT et Rosita WINKLER; par Messieurs Jean-Philippe COBBAUT, Paul DEVROEY (Co-Président), Paul SCHOTSMANS (Co-rapporteur), Etienne VERMEERSCH (membre du Bureau).

Les experts extérieurs furent: M. ABRAMOVICZ, J.J. CASSIMAN, L. ROEGIERS, G.A. ROSE, E. VAN MOS, A. VAN STEIRTEGEM.

L'avis a été approuvé par le Comité le 17 novembre 1997.

Les documents de la Commission restreinte (rapports, avis des experts, quelques publications importantes, les avis éthiques émanant de quelques membres de la Commission restreinte) sont conservés comme Annexes 96/2, au centre de documentation du Comité Consultatif de Bioéthique et peuvent y être consultés et copiés.

* * * * *