

Le diagnostic préimplantatoire, un enjeu pour le XXI^e siècle

Jacques Testart, Bernard Sèle

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) prétend se limiter à éviter la naissance d'enfants gravement handicapés sans recourir à l'avortement souvent prescrit après un diagnostic prénatal (DPN). En réalité, le nombre et la nature des « personnes potentielles » soumises au tri par DPI ou DPN sont sans commune mesure. C'est pourquoi les indications médicales du DPI commencent déjà à dériver au-delà des « maladies particulièrement graves ». Cette perspective est renforcée par l'irruption de nouvelles méthodes de biologie venant faciliter et fiabiliser les techniques de génétique moléculaire. Puisqu'il n'existe aucune possibilité de définir légalement les risques malformatifs qui justifient le recours au DPI, cette pratique évoluera en fonction de critères

habituels en médecine tels que l'efficacité, le coût, la pénibilité. Or, en ciblant les embryons (et non pas les gamètes, fœtus, enfants ou adultes), lesquels deviennent disponibles en grand nombre, le DPI est historiquement la première action efficace et tolérable proposée pour l'exercice des fantasmes eugéniques. Les considérants habituels de la médecine sont très insuffisants pour l'appréciation et le contrôle de cette action. Nous argumentons l'hypothèse selon laquelle des techniques de biologie actuellement en développement, combinées avec les progrès de la génétique moléculaire, vont venir nourrir les dérives du DPI dans les prochaines décennies. Nous proposons une règle susceptible de contenir ces dérives.

Depuis sa mise au point, en 1990, par l'équipe d'Alan Handyside à Londres, le diagnostic préimplantatoire (DPI) a été l'occasion de nombreuses discussions sur le fond mais n'a encore été appliqué que pour quelques centaines de couples dans le monde. La loi du 29 juillet 1994 sur l'AMP (assistance médicale à la procréation) prévoit le recours au DPI en le codifiant étroitement. Elle sépare, par exemple, l'équipe d'AMP de celle chargée du diagnostic génétique et subordonne ce diagnostic à l'identification préalable et précise d'un risque de maladie génétique chez l'enfant à naître. Si ces conditions étaient respectées, nous ne pourrions que nous réjouir d'un progrès technique permettant d'éviter l'avortement médical réalisé ultérieurement, pendant la grossesse.

Cependant, dans un précédent article [1], nous avons montré que le DPI ne peut pas être considéré comme un DPN (diagnostic prénatal) précoce, contrairement à une opinion médicale qui minimise les enjeux eugéniques particuliers du DPI. Nous mettons en avant plusieurs spécificités du DPI: embryons très jeunes (peu « chargés » affectivement), hors du corps (économie de l'avortement) et surtout présents simultanément en nombre élevé (élargissement du choix sélectif sans minorer les chances de procréation). Le présent article se veut délibérément tourné vers le futur en décrivant comment des techniques déjà existantes ou en cours d'élaboration devraient prononcer définitivement l'originalité eugénique du DPI. Notre propos n'est pas de dramatiser, par plaisir ou par stratégie, en

inventant des pratiques impossibles ou définitivement irrecevables. Au contraire, nous voulons articuler entre eux des faits avérés ou probables, des recherches abouties ou en cours, pour montrer l'évolution la plus vraisemblable du DPI dans les prochaines décennies.

Caractéristiques générales des indications de diagnostic génétique (DPN et DPI)

On peut considérer qu'il existe quatre groupes d'indications pour la recherche d'anomalies génétiques, entre le moment de la conception et celui de la naissance (*Tableau I*). Quand un géniteur est porteur d'un défaut chromosomique ou génique spécifique, celui-ci ou son dérèglement (déséquilibre d'une transloca-

Tableau I
 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE
 (DPN ET DPI)

Indications du diagnostic génétique	Objet du diagnostic		Nature du diagnostic	
	chromosomes	gènes	DPN	DPI
avérée (générateur affecté)	anomalies (translocations, inversions)	mutation précise	+	+
sur signe d'appel (grossesse en cours)	test HT 21		+	-
	échographie	?	+	-
de groupe (population à risque)	caractère ethnique	mutation précise	+	+
	âge de la femme	aneuploïdies	+	+
sécuritaire (de convenance)		mutations variées	+	⊕
	aneuploïdies		+	+

⊕ Domaine privilégié pour le développement du DPI.

tion) pourrait être recherché dans les embryons de FIV plutôt qu'*in utero*. Il en va de même si les membres du couple appartiennent à une population à risque, soit par leur origine géographique (mutations plus fréquentes), soit par leur statut ontologique (âge et aneuploïdies). En revanche, le DPI ne peut pas être concerné par la suspicion d'une anomalie découverte en cours de grossesse. La dernière indication (« sécuritaire » ou « de convenance ») est originale en ce qu'elle prétendrait éviter une (ou des) anomalie(s) pour la(les)quelles il n'existe aucun risque particulier au couple demandeur. Elle se ramènerait donc nécessairement à une pratique de « pêche à la ligne » ciblant des anomalies variées. Le DPN ne convient pas pour une telle pratique, qui suppose la disposition de conceptus en effectif proportionnel à la variété des anomalies recherchées, lesquelles sont potentiellement en nombre infini.

Cependant, comme cela est exposé ailleurs [2], c'est dans de telles situations que le potentiel eugénique du DPI pourra se révéler dans toute son ampleur. Nul ne met en doute que l'aspiration à l'enfant de qualité est intrinsèquement liée au désir

d'enfant. La réalisation de cette aspiration trouve ses limites dans la faisabilité, la pénibilité, l'efficacité, et le coût des actes nécessaires. Les progrès techniques importants, aussi bien en AMP qu'en génétique diagnostique, laissent prévoir que l'efficacité et le coût du DPI évolueront dans le même sens que la demande potentielle. Par ailleurs, la pénibilité n'est pas en proportion avec les exigences des couples, les actes médicaux nécessaires (ceux de la FIVETE) étant les mêmes s'il s'agit de rechercher une ou cent anomalie(s). La vraie question est alors celle de la faisabilité d'une stratégie de DPI qui prétendrait assurer au couple la naissance d'un enfant « de qualité » : exempt d'anomalies chromosomiques, de la plupart des mutations responsables de maladies monogéniques, et de nombreux facteurs génétiques de risque pour des affections polygéniques.

Stratégie à venir du DPI

Pour aller dans ce sens, le DPI doit d'abord porter simultanément sur de très nombreux embryons afin de permettre de découvrir au moins un embryon « de qualité » (figure 1). Le

facteur limitant la production d'embryons n'est généralement pas le nombre de spermatozoïdes (surtout grâce à l'ICSI), mais le nombre d'ovules disponibles. Il s'agira donc d'augmenter la production ovocytaire de la femme, à un niveau bien supérieur à celui qu'autorisent les techniques actuelles de superovulation.

L'identification de nombreuses caractéristiques dans l'embryon n'est possible que si l'on dispose de technologies génétiques à large spectre. Il est d'ores et déjà possible de rechercher n'importe quelle anomalie chromosomique (aneuploïdies, translocations, inversions) et d'identifier une (ou plusieurs) mutation(s) affectant chacune environ 150 gènes responsables de maladies monogéniques. Nul doute qu'on saura bientôt identifier tous les gènes liés à de telles affections. Aussi, selon Daniel Cohen, l'enjeu à venir de la génétique diagnostique est plutôt d'établir « un programme de séquençage et d'analyse exhaustive des gènes de susceptibilité aux grandes maladies de type multifactorielles » [3]. Les différents programmes « Génome humain » développent très rapidement de telles

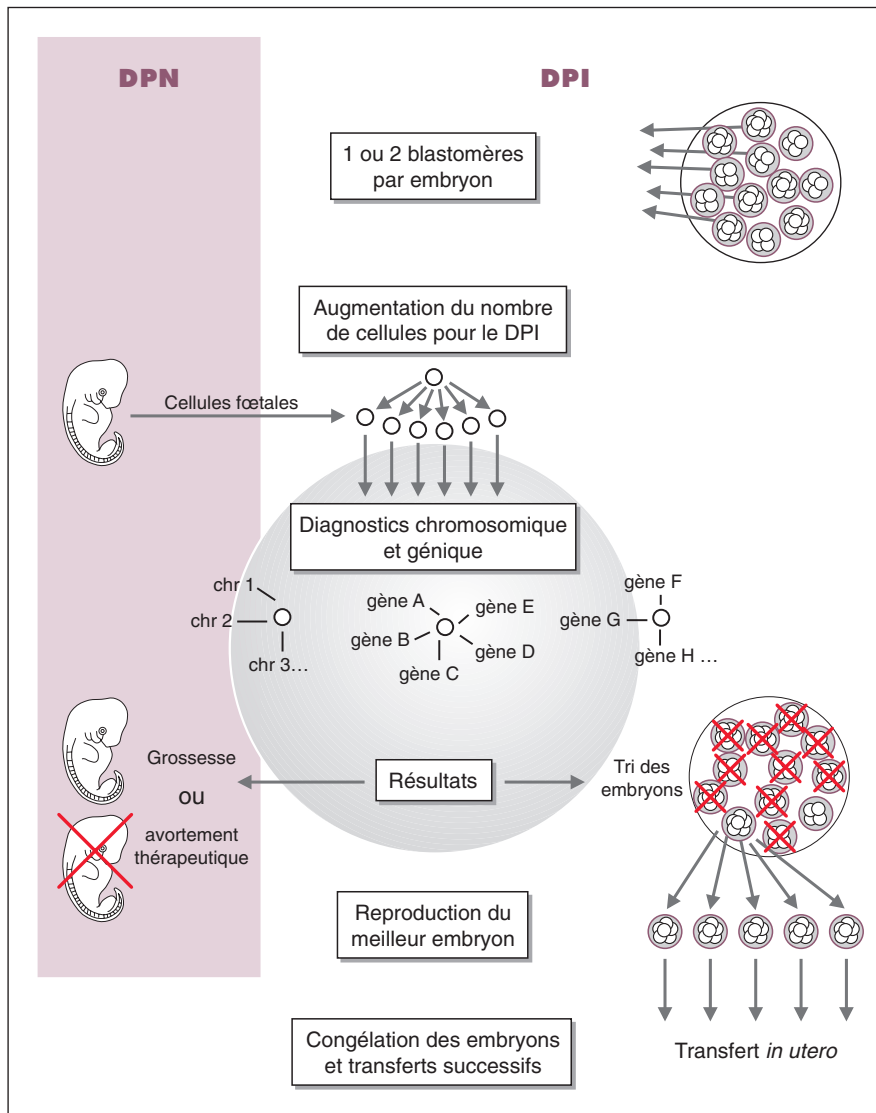


Figure 1. **Potentialités respectives du DPN et du DPI pour faire naître des enfants en bonne santé.** À partir de très nombreux embryons, le DPI est capable d'opérer une sélection sévère afin de repérer le « meilleur » embryon conformément à de nombreux critères génétiques. Cet embryon peut alors être reproduit en nombreux exemplaires identiques, assurant la naissance d'au moins un enfant malgré les échecs fréquents du transfert in utero. Comparativement, le DPN permet seulement d'accepter ou de refuser l'unique fœtus en développement.

identifications et découvrent parallèlement des gènes impliqués dans des caractères non pathologiques. Ainsi, le DPI disposera de plus en plus d'outils diagnostiques, lesquels ne seront applicables aux nombreux embryons évoqués plus haut (*voir plus loin*) que si l'on est capable d'appliquer ces batteries de tests à chacun des embryons (*voir plus loin*).

À l'issue d'une telle exploration génétique portant sur une nombreuse couvée, le « meilleur » embryon (et non l'embryon « parfait ») sera sélectionné. Dès lors, il est indispensable que l'investissement diagnostique considérable, à l'origine de son identification, soit rentabilisé par la naissance d'au moins un enfant issu de cet embryon.

C'est là que pourrait intervenir une forme de clonage embryonnaire dont le but ne serait pas initialement de faire naître une armée de vrais jumeaux mais d'augmenter la probabilité de naissance d'un enfant (*voir plus loin*). Enfin, les techniques de cryoconservation permettront de délivrer un à un les embryons clonés dans l'utérus maternel, jusqu'à l'obtention de la naissance désirée (*voir plus loin*).

Nous évoquerons successivement la faisabilité de ces diverses manipulations à la lumière de travaux déjà rapportés chez l'animal ou chez l'homme.

Diversifier les embryons soumis au DPI

Il s'agit ici d'obtenir le plus large spectre possible de combinaisons génétiques afin d'autoriser le choix du « meilleur » embryon. Comme cela a déjà été évoqué, ce résultat dépend principalement du nombre d'ovules soumis à la fécondation.

Dans ce but, on peut imaginer de nouvelles pratiques de superovulation dont l'objectif ne serait plus d'obtenir une dizaine d'ovules (moyenne actuelle en FIVETE) mais plusieurs dizaines. Cette perspective devrait rapidement rencontrer des limites physiologiques, comme cela est observé chez les femelles animales pour lesquelles il est exceptionnel de faire plus que décupler le nombre naturel d'ovules de l'espèce.

On peut alors envisager de répéter les cycles de FIV afin de mettre en compétition, par le DPI, les embryons cryoconservés obtenus à l'issue de traitements successifs. Cependant, une telle pratique obligerait la patiente à subir des désagréments répétés.

C'est donc vraisemblablement vers de nouvelles méthodes que s'orientera la production d'ovules. Parmi celles-ci, des techniques impliquant la culture *in vitro* d'ovocytes immatures ou de petits follicules sont en cours d'expérimentation.

Plusieurs succès dans la maturation ovocytaire *in vitro* ont été rapportés chez la femme et montrent qu'il existe une perspective de faire évoluer, hors de l'ovaire, des ovocytes

immatures, potentiellement plus nombreux que les ovules mûrs qu'on pourrait recueillir après stimulation gonadotrope. Ainsi, une équipe coréenne [4] a obtenu trois enfants après FIVETE avec des ovocytes collectés à l'occasion d'une opération chirurgicale, chez une patiente non soumise à une stimulation ovarienne. Les ovocytes étaient mûris *in vitro* puis fécondés et transplantés chez une femme receveuse. En Australie [5], des ovocytes immatures recueillis chez une patiente présentant des ovaires polykystiques étaient également mûris et fécondés *in vitro* permettant à cette patiente d'accoucher d'un enfant. Des naissances après maturation ovocytaire *in vitro* ont été également rapportées aux États-Unis [6] et à Taïwan [7], les ovocytes étant, dans ce dernier cas, obtenus à l'occasion de la césarienne d'une femme donneuse. Ces pratiques n'ont pas encore permis, cependant, d'augmenter le nombre d'embryons disponibles au-delà de celui couramment obtenu en FIVETE.

Une autre voie connaît actuellement un certain engouement. Il s'agit de recueillir des follicules primordiaux, lesquels sont abondamment présents dans les ovaires des jeunes femmes, afin de procéder à la folliculogénèse hors de l'ovaire et produire ainsi de nombreux ovocytes susceptibles d'évolution. Les essais dans l'espèce humaine [8] ont été jusqu'ici décevants mais l'équipe britannique de Gosden a obtenu des résultats spectaculaires chez la souris. Ainsi, ces follicules primordiaux peuvent être cryoconservés puis décongelés et transplantés dans la bourse ovarienne de souris castrées, permettant la naissance de souriceaux [9]. Cette approche *in vivo* est mieux indiquée pour l'espèce humaine car la folliculogénèse complète semble difficilement réalisable *in vitro* du fait de sa durée (environ 3 mois) et de la masse folliculaire importante. L'obtention d'ovocytes en grand nombre pourrait nécessiter la collecte et la conservation de fragments ovariens chez la femme jeune en vue de leur utilisation différée. Il serait même possible de réaliser la folliculogénèse chez une femelle d'une autre espèce comme l'ont montré

Gosden *et al.* [10] en greffant du cortex d'ovaire de brebis ou de chatte chez la souris immunodéficente castrée. Neuf mois plus tard, ces souris présentaient des niveaux d'œstradiol sanguin supérieurs à la normale et de grands follicules étaient observés. Dans une expérience analogue, une autre équipe [11] a pu rétablir la cyclicité de souris castrées recevant des implants d'ovaires de brebis. Ainsi, bien que la production massive d'ovules soit encore limitée, il existe des perspectives crédibles, en particulier si du cortex ovarien était cryoconservé de façon quasi systématique chez les jeunes femmes. Dans une telle situation, les donneuses d'ovules de l'avenir pourraient être des femmes ménopausées recevant de tels implants... mais la perspective de xénogreffes chez l'animal n'est pas scientifiquement aberrante, éliminant ainsi les désagréments des actes médicaux (stimulation, ponction ovarienne) pour les couples ou les donneuses.

Multiplier les diagnostics réalisés sur chaque embryon

Le souhait de disposer de plusieurs informations sur chaque embryon est jusqu'ici partiellement réalisé en multipliant les diagnostics sur un ou deux blastomères. Grâce à la préamplification globale de l'ADN (*primer extension DNA preamplification*), il est possible d'augmenter le matériel nucléique soumis à plusieurs opéra-

tions de PCR (*polymerase chain reaction*), chacune concernant un aliquot de l'ADN. Dès 1993, une équipe de New York [12] révélait ainsi 5 locus génétiques différents et prétendait pouvoir détecter simultanément 20 séquences d'ADN dans un seul blastomère. Peu après, il a été proposé de recycler le blastomère analysé [13] afin de détecter des défauts géniques par la technique PCR, puis de vérifier l'absence d'aneuploidie par la technique FISH (*fluorescence in situ hybridisation*).

Ces techniques, en plein développement, sont proposées dans le double but d'éviter certaines maladies génétiques et d'augmenter le taux d'implantation grâce au transfert *in utero* des seuls embryons dont la constitution chromosomique est normale. Cependant, il ne paraît pas possible d'augmenter sans limitation le nombre des séquences géniques recherchées dans une seule cellule. C'est pourquoi l'exigence eugénique passera plutôt par la disposition de nombreuses cellules obtenues pour chaque embryon.

La culture prolongée jusqu'au stade blastocyste (5 à 6 jours) permettrait de prélever plusieurs cellules chez des embryons qui en comptent plusieurs dizaines mais, là encore, on serait vite confronté à une limitation des diagnostics réalisables par rapport au nombre sans cesse croissant des séquences géniques qu'on saurait identifier. Une solution imparfaite consisterait à multiplier une cellule en culture pendant quelques jours: ainsi Geber *et al.* [14] ont obtenu en moyenne 4 cellules après 3 jours de culture d'un seul blastomère prélevé chez un embryon de trois jours (8 cellules). Mais d'autres perspectives existent, comme cela a été montré à Singapour dès 1994: à partir de cellules prélevées dans le bouton embryonnaire du blastocyste, Bongso *et al.* [15] ont réalisé une culture longue en empêchant la différenciation cellulaire, et obtenu plusieurs millions de cellules identiques (clone). Dans de telles conditions, il n'y aurait plus aucune limitation technique pour caractériser autant de séquences géniques que le programme Génome humain sera capable d'identifier.

* GLOSSAIRE *

DPI: diagnostic préimplantatoire.

DPN: diagnostic prénatal.

FIV: fécondation *in vitro*.

FIVETE: fécondation *in vitro* et transplantation d'embryon.

AMP: assistance médicale à la procréation.

ICSI: intracytoplasmic sperm injection.

FISH: fluorescence *in situ* hybridization.

Augmenter les chances de naissance après sélection

Les méthodes évoquées ci-dessus sont susceptibles de permettre la hiérarchisation biologique de nombreux embryons, selon leurs caractéristiques génétiques. Ainsi serait identifié un embryon conçu par chaque couple, ou, au plus, quelques embryons, qui manifesteraient des qualités génétiques telles que leur conception naturelle était improbable puisque la procréation est limitée à un très petit nombre d'enfants (moins de deux par couple dans les pays industrialisés). Il va sans dire que tel embryon ainsi élu devra être protégé contre les aléas du développement qui risqueraient de ruiner les investissements médico-techniques ayant permis sa conception et son identification. En effet, les chances d'accouchement dans les conditions actuelles de la FIVETE ne sont que de 8 pour 100 femmes recevant chacune un embryon par transfert *in utero*.

La sélection génétique des embryons, en vérifiant l'euploïdie, est en soi un premier moyen d'augmenter la probabilité de développement puisque environ 1 sur 3 des œufs fécondés sont aneuploïdes et que ces anomalies expliquent beaucoup d'échecs d'implantation, et la moitié des avortements spontanés. Ce phénomène est sensible chez les femmes âgées de plus de 35 ans chez lesquelles l'aneuploïdie serait plus fréquente. Ainsi, une équipe italienne [16] a pu sélectionner les embryons de patientes « âgées » grâce à la technique de FISH portant sur 5 chromosomes. Seulement 45 % des embryons étaient estimés normaux mais leur transfert conduisait à 28 % d'implantations contre 12 % pour des embryons non soumis au DPI. De même, après FISH pour 3 chromosomes, réalisée sur les globules polaires par une équipe américaine, 60 % des ovocytes ont été retenus et le transfert des embryons issus de ces ovocytes a conduit à un taux d'implantation amélioré [17].

Bien que, d'ores et déjà, certaines équipes proposent le contrôle systématique de l'aneuploïdie pour les

embryons obtenus chez les patientes âgées, cette méthode n'autorise qu'une amélioration très relative du résultat du transfert embryonnaire. Il est vraisemblable qu'une sélection exhaustive, prenant en compte tous les chromosomes, aurait une incidence plus forte sur le succès de la FIVETE mais les faibles chances de naissance après transfert d'un embryon limitent considérablement l'intérêt du DPI.

Une perspective plus efficace consisterait à augmenter le nombre d'embryons à transférer *in utero* à partir d'un seul embryon sélectionné par DPI. Pour cela, on peut procéder à la bipartition systématique telle qu'elle a été réalisée d'abord chez le mouton [18] puis dans de nombreuses espèces de mammifères. Ce doublement potentiel des chances de procréation risque d'être jugé rapidement insuffisant et de susciter le recours à des techniques de clonage embryonnaire. En s'inspirant des travaux déjà anciens chez les amphibiens [19], puis chez le mouton [20], une équipe américaine a récemment rapporté la reconstruction d'embryons par greffe de noyaux de blastomères (2-3 jours après FIV) dans des ovocytes énucléés de singes Rhésus [21]. Un tel clonage a conduit à une naissance, pour la première fois chez un primate. Chez les bovins, Anderson *et al.* [22] rapportent la copie en centaines d'exemplaires (470) à partir d'un seul blastocyste, mais les particularités de l'implantation chez les ruminants (croissance libre du blastocyste pendant plusieurs semaines) ne permettent pas d'envisager un tel résultat dans l'espèce humaine. En revanche, la possibilité existe d'établir une culture cellulaire longue, comme évoqué précédemment [15] et de distribuer les noyaux ainsi obtenus dans autant d'ovocytes énucléés. C'est ce qui a été réalisé à Édimbourg (Écosse) avec un succès relatif chez le mouton [23]. La même équipe [24] a pu ensuite réaliser le clonage d'animaux adultes (Dolly) ou de fœtus (Polly...), ouvrant une brèche biologique autant que médiatique dans les perspectives de reproduction des mammifères. Pour s'en tenir au DPI, et aux seuls aspects techniques, il n'est pas impossible

d'imaginer qu'un prélèvement embryonnaire, *in vitro* ou *in vivo*, permettrait de constituer une source abondante de noyaux détenant un génome humain sélectionné. Nous reviendrons plus loin sur les implications éthiques d'un tel projet. Il faut immédiatement souligner que toute éventualité de clonage ferait appel à des ovocytes, receveurs du patrimoine génétique élu, et qu'ainsi la production de gamètes féminins est une clé importante du DPI, tant pour produire les embryons diversifiés à mettre en compétition que pour assurer le recopiage de l'embryon choisi.

Conclusions

Pour la plupart des praticiens d'aujourd'hui, la distinction entre DPN et DPI s'appuie essentiellement sur le moment auquel est réalisé le diagnostic (« le DPI est un DPN précoce »). Il est alors aisé de montrer que le DPI prend mieux en compte les souffrances féminines, et peut-être fœtales. Mais cette analyse omet de considérer que le DPI élimine d'ores et déjà plus largement que le DPN (embryons porteurs d'anomalies mineures, ou hétérozygotes pour le gène récessif d'anomalies majeures). Surtout, un tel amalgame néglige la dynamique dont est porteur chacun des projets. Le DPN pourra bien évoluer techniquement, il restera une méthode de choix binaire : la grossesse est acceptée ou elle est arrêtée. C'est pourquoi l'eugénisme du DPN demeurera fruste et définitivement limité. En revanche, le DPI est potentiellement l'occasion d'accommodements infinis selon les progrès de la biologie, ceux de la génétique, et l'évolution des exigences sociales et parentales. Nous avons évoqué ici quelques pistes ouvertes par des techniques biologiques qui pourraient modifier de fond en comble la pratique encore balbutiante du DPI. Certes ces réalisations nécessitent encore bien des perfectionnements pour prétendre à l'usage médical, et bien des entorses aux conceptions actuelles de l'éthique pour être mises en application. Mais à la question de distinguer entre DPN et DPI, on peut

déjà répondre que le DPN est privé de telles perspectives.

Plaçons-nous résolument à l'horizon 2050-2100. A ce moment, on devrait être techniquement capables de réaliser l'ensemble de la stratégie évoquée ici : production massive d'embryons à analyser, sélection du meilleur embryon sur des critères génétiques très nombreux, reproduction de cet embryon en nombreuses copies. C'est cette dernière manipulation (clonage embryonnaire) qui heurte le plus les esprits aujourd'hui, mais on peut prévoir que ces réticences seraient vite levées. Outre que ce clonage revendiquerait une finalité médicale (faire un enfant en lui donnant les meilleures chances de bonne santé), il est exempt d'un caractère fréquemment stigmatisé : loin de fabriquer une « armée » de sosies, ou seulement le double d'une autre personne, le clonage aurait ici pour fonction exclusive de favoriser la naissance d'un seul enfant. C'est du moins grâce à cette modestie qu'il pourrait d'abord être toléré.

Puisque le DPI constitue une entreprise au pouvoir eugénique potentiellement inépuisable, il paraît nécessaire de contenir son eugénisme par des dispositions incontournables. La loi française de 1994 a prévu de telles dispositions, en particulier en limitant le diagnostic à une affection « préalablement et précisément identifiée chez l'un des parents ». Pourtant, on voit mal comment empêcher la recherche d'aneuploidies, soit isolément comme cela a déjà été proposé pour les patientes âgées en FIVETE aux États-Unis [17], soit à l'occasion du dépistage d'une anomalie génique. En effet, à l'exception notable de la constitution « triplo X » (femme 47, XXX), toutes les aneuploidies sont invalidantes et ont des effets très graves. Il faut mettre en accord les exigences justifiées de la loi française et les pratiques d'autres pays car il ne peut pas exister durablement des dispositions éthiques seulement nationales. Par ailleurs, il est clair qu'une liste nominative des handicaps justifiant le DPI (ou le DPN) serait incompatible avec les droits de l'homme, situation qui autorise toutes les tentations, pressions, exigences. La solution pourrait

être d'autoriser la détection d'une seule anomalie génique afin de se garantir contre les dérives eugéniques, et de tolérer l'analyse des chromosomes, parce qu'elle exclut tout projet de convenance personnelle, à l'exception du choix du sexe. Une telle proposition trouve sa place au moment de la réévaluation, après cinq ans, des « lois de bioéthique » de 1994. Cependant, elle est surtout l'occasion de tenter un nivellement des législations européennes et internationales afin que le DPI ne déborde pas de la place qui lui revient ■

Jacques Testart

Directeur de recherche à l'Inserm, co-directeur du laboratoire d'assistance médicale à la procréation à l'hôpital américain de Neuilly. Inserm U. 355, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart, France.

Bernard Sèle

Professeur à la faculté de médecine de Grenoble. Inserm U. 309, Biologie de la reproduction, Faculté de médecine, 38700 La Tronche, France.

RÉFÉRENCES

1. Testart J, Sèle B. Towards an efficient medical eugenics: is the desirable always the feasible? *Hum Reprod* 1995; 10: 3086-90.
2. Testart J. Le désir du gène. François Bourin, 1992. Collection Champs. Édition de poche. Paris: Flammarion, 1994.
3. Cohen D. Déclaration au journal *Le Monde*, 16 mars 1996.
4. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, et al. Pregnancy after *in vitro* fertilization of human oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture *in vitro* and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991; 55: 109-13.
5. Trounson A, Wood C, Kausche A. *In vitro* maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril* 1994; 62: 353-62.
6. Russel JB, Knezevich KM, Fabian KF, Dickson JA. Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial priming. *Fertil Steril* 1997; 67: 616-20.
7. Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. Pregnancy after immature oocyte donation and intra-

cytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1997; 68: 1139-40.

8. Abir R, Franks S, Mobberley M, et al. Mechanical isolation and *in vitro* growth of preantral and small antral human follicles. *Fertil Steril* 1997; 68: 682-8.

9. Carrol J, Gosden RG. Transplantation of frozen-thawed mouse primordial follicles. *Hum Reprod* 1993; 8: 1163-7.

10. Gosden RG, Boulton MI, Grant K, Webb R. Follicular development from ovarian xenografts in SCID mice. *J Reprod Fert* 1994; 101: 619-23.

11. Gunasena K, Lakey J, Villines P, Critser E, Critser J. Allogenic and xenogenic transplantation of cryopreserved ovarian tissue to athymic mice. *Biol Reprod* 1997; 57: 226-31.

12. Xu KP, Tang YX, Grifo J, Rosenwaks Z, Cohen J. Primer extension preamplification for detection of multiple genetic loci from single human blastomeres. *Hum Reprod* 1993; 8: 2206-10.

13. Thornhill A, Holding C, Monk M. Recycling the single cell to detect specific chromosomes and to investigate specific gene sequences. *Hum Reprod* 1994; 9: 2150-5.

14. Geber S, Winston M, Handyside A. Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos *in vitro*: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. *Hum Reprod* 1995; 10: 1492-6.

15. Bongso A, Fong GY, Ng SC, Ratman S. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Hum Reprod* 1994; 9: 2110-7.

16. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, et al. Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human IVF by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertil Steril* 1997; 68: 1128-31.

17. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnen V, et al. Pregnancy rate following preimplantation testing of polar body aneuploidy in IVF patients of advanced maternal age. Edinburgh, 3th Annual Meeting ESHRE. *Hum Reprod* 1997; 12: 69.

18. Willadsen SM. The viability of early cleavage stages containing half the normal number of blastomeres in the sheep. *J Reprod Fert* 1980; 59: 357-62.

19. Briggs R, King T. Transplantation of living cell nuclei from blastula cells into enucleated frog's eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1952; 38: 455-63.

20. Willadsen SM. Nuclear transplantation in sheep embryos. *Nature* 1986; 320: 63-5.

21. Meng L, Ely J, Stoufer R, Wolf D. Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. *Biol Reprod* 1997; 57: 454-9.

22. Anderson I. Will many clones make lightwork? *New Scientist* 1977; n° 2073: 4.

RÉFÉRENCES

23. Campbell K, Mc Whir J, Ritchie W, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 380: 64-6.

24. Wilmut I, Shnieke A, Mac Whir J, Kind A, Campbell K. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-3.

Summary

Preimplantation genetic diagnosis: a challenge for the XXIst century?

The embryo preimplantation genetic diagnosis (PID) was proposed to avoid the birth of genetically abnormal babies without the recourse to medical abortion as it may occur with prenatal diagnosis (PND). In fact the number, availability and statute of the « potential persons » submitted to diagnosis by either PID or PND are not comparable. It is why the medical indications for PID already begin to overstep « particularly serious diseases ». However PID will be limited to few cases till the supervision of certain new biological procedures in addition to molecular genetics. These procedures include: (1) increasing production of mature oocytes; (2) use of numerous genetic tests for each resulting embryo; and (3) cellular cloning of « the best » available embryo. By cryopreserving many copies of this elected embryo one can assure the birth of a corresponding child despite the low pregnancy rate from each embryo transfer. To prevent such a eugenic future scenario, an international specific regulation on PID is a matter of urgency. We propose to limit DNA identification in *ex vivo* embryos to only one gene, whereas chromosome aneuploidies should be detected without restriction.

Cours de Biologie Moléculaire de la Cellule

Enseignement pratique 8 mars-9 avril 1999

Ce cours, conjointement organisé par l'Institut Pasteur et l'Institut Curie, se déroulera du 8 mars au 9 avril 1999 à plein temps, à l'Institut Pasteur à Paris. Il est destiné à des chercheurs du secteur public et privé, ayant une formation des facultés de sciences, de médecine, de pharmacie ou des écoles vétérinaires. Les candidats doivent avoir une bonne connaissance, niveau maîtrise, en biologie moléculaire. Les techniques de base de biologie moléculaire ne seront pas enseignées (exemple : clonage, séquençage de gènes, etc.). Ce cours donne lieu à un diplôme de l'Institut Pasteur suite à un examen qui se déroulera à la fin du mois d'avril.

Le thème central de ce cours concerne l'étude de la cellule eucaryote. Cet enseignement est très orienté vers l'initiation expérimentale, et fera une large place aux nouvelles techniques ainsi qu'à la démarche scientifique actuelle pour l'étude des fonctions cellulaires. Les travaux pratiques seront accompagnés de conférences théoriques sur les thèmes suivants :

- Organisation fonctionnelle de la cellule : compartiments membranaires, cytosquelette, polarité cellulaire
- Les routages intracellulaires : transport des protéines membranaires et sécrétées, endocytose des macromolécules
- Les contacts et la communication entre cellules
- La différenciation cellulaire
- La signalisation et la transduction des messagers cellulaires
- Le cycle cellulaire

Les techniques mises en œuvre seront celles de l'analyse génétique, la transfection et l'expression de gènes clonés, la culture cellulaire, la reconstitution *in vitro* des fonctions cellulaires, la visualisation des constituants cellulaires y compris par les techniques les plus récentes de microscopie confocale et d'imagerie.

Avec la participation de : S. Amigorena, Ch. Babinet, M. Bornens, R. Bruzzone, P. Cossart, A. Dautry-Varsat, F. Dautry, M. Dubois-Dalcq, S. Dufour, E. Fabre, B. Goud, B. Hoflack, C. Hopkins, E. Karsenti, O. Kellerman, P. Lazarow, P. Legrain, D. Louvard, P. Mangeat, J. C. Olivo, J. Pouyssegur, J.P. Thiéry et M. Weiss. Les cours théoriques seront assurés par des enseignants français et européens.

Responsables du cours : A. Dautry-Varsat et D. Louvard

Renseignements et inscriptions

Mme Banisso

Secrétariat des Enseignants et des Stages

Institut Pasteur, 28, rue du Dr-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

Tél. : 01 45 68 81 41 ou 01 40 61 33 62 – Fax : 01 40 61 30 46

E-mail : rbanisso@pasteur.fr

TIRÉS À PART

J. Testart.