

Note du comité d'éthique de l'Inserm

Etat de la recherche sur l'embryon humain et propositions.

Le 5 juillet 2013, Thierry Galli, directeur adjoint de l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Biologie cellulaire développement évolution (BCDE), a écrit au comité d'éthique de l'INSERM pour lui demander de mettre « la recherche sur l'embryon humain » à son ordre du jour. Il s'appuyait sur les difficultés rencontrées par un chercheur dans le domaine et faisait état des difficultés réglementaires (pointées) parmi les faiblesses de la recherche française en reproduction. Il souhaitait « *que soient établies des réglementations qui permettent aux chercheurs français de développer des projets dans les meilleures conditions* ».

Pour répondre à cette saisine, le comité d'éthique a constitué en son sein un groupe de travail (GT) constitué de Bernard Baertschi, Pierre Jouannet (coordinateur), Anne Sophie Lapointe, Jennifer Merchant et Grégoire Moutel. Le GT qui s'est réuni mensuellement depuis octobre 2013 a choisi de ne pas aborder les questions suscitées par les recherches menées sur les cellules souches embryonnaires qui ont été abondamment traitées par de nombreuses instances depuis 30 ans. Il a centré sa réflexion sur les recherches concernant le développement normal et pathologique de l'embryon avant l'implantation que ce soit d'un point de vue fondamental ou pour améliorer les possibilités de mieux lutter contre la stérilité ou la transmission de pathologies, notamment dans le cadre de l'Assistance médicale à la Procréation (AMP).

Le document présenté ici est un rapport d'étape. Il ne préjuge pas des autres éléments de débat que le comité d'éthique de l'INSERM pourrait développer et des autres conclusions qu'il pourrait formuler ultérieurement.

Contexte législatif, réglementaire et éthique

Depuis 20 ans, 4 lois différentes ont traité en France de la recherche sur l'embryon humain (voir annexe 2):

- La loi du 29 juillet 1994 a défini les conditions dans lesquelles la fécondation in-vitro (FIV), entraînant la création d'embryons, et la congélation de ces derniers pouvaient être pratiqués. Elle a aussi édicté le principe d'une interdiction absolue de toute expérimentation sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, seules les études ne portant pas atteinte à l'embryon étant autorisées à titre exceptionnel.
- La loi de bioéthique du 6 août 2004 interdisait la recherche sur l'embryon mais instaurait pour cinq ans un régime de dérogations strictement encadrées, offrant la possibilité à des équipes scientifiques de mener des recherches sur les embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental. Les études restaient autorisées à titre exceptionnel.

- La loi du 7 juillet 2011 a maintenu à nouveau le principe d'interdiction de la recherche en précisant qu'il s'appliquait à l'embryon, aux cellules souches embryonnaires et aux lignées de cellules souches. Cependant la loi pérennisait le principe de dérogations. Par ailleurs des études sur les embryons restaient possibles à titre exceptionnel,
- La loi du 6 août 2013 a supprimé le principe d'interdiction de la recherche sur l'embryon tout en maintenant un régime d'autorisation encadrée. Par ailleurs, la possibilité de mener des études n'est plus mentionnée dans la loi.

La mise en œuvre de ces dispositions s'est appuyée sur une série de décrets :

- Décret du 27 mai 1997 relatif aux études menées sur des embryons humains *in vitro*
- Décret du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires
- Décret du 11 avril 2012 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et aux études sur l'embryon
- Aucun décret n'a été publié à ce jour suite à la loi du 6 08 2013.

Plusieurs observations peuvent être faites à propos de cette évolution législative et réglementaire :

- Un débat parlementaire évoquant en permanence le statut moral, symbolique et juridique de l'embryon sans jamais le régler tout en reconnaissant l'impossibilité de s'opposer aux progrès scientifiques et en respectant les questions éthiques liées à ces recherches.
- Une grande instabilité législative marquée cependant par une évolution sur les principes allant d'une interdiction totale vers une autorisation de la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires.
- Des décrets d'application souvent publiés après des délais très longs et créant une insécurité juridique compliquant sérieusement le développement des projets de recherche.
- Une incertitude, voire une ambivalence ou une ambiguïté sur les concepts et la nature du sujet traité qui se manifestent par la variation des termes utilisés : « expérimentation », « recherche », « études ».
- A titre exceptionnel, des études sur l'embryon pouvaient être entreprises sur l'embryon si « *la pertinence scientifique du projet d'étude est établie de même que son intérêt médical notamment au bénéfice de l'embryon ou en vue d'améliorer les techniques d'assistance médicale à la procréation (CSP R 2141-17)* ». Les études ont été supprimées de la loi du 6 août 2013. Doit-on en conclure que les études sont devenues illégales ou qu'elles peuvent être faites hors réglementation ?
- Des dispositions uniques concernant à la fois les recherches sur les cellules souches embryonnaires (Es) et les recherches sur l'embryon dont les finalités et les modalités sont radicalement différentes.
- Une volonté d'encadrer très strictement la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires. La loi de 2004 a confié cette mission d'encadrement à l'Agence de la Biomédecine (ABM).
- La persistance de plusieurs interdictions : création d'embryons pour la recherche y compris dans un but de clonage thérapeutique, transfert *in utero* d'embryons ayant été l'objet de recherche.

Les recherches concernant l'embryon humain ont été au cœur du débat éthique mené en France depuis 30 ans. Le comité consultatif national d'éthique (CCNE) leur a consacré son premier avis publié le 22 mai 1984. Jusqu'au plus récent, qui date de novembre 2010, ce ne sont pas moins de 7 avis où les questions relatives à ce sujet ont été spécifiquement abordées. Ces avis ont constamment réaffirmé un certain nombre de principes, notamment le refus de « donner une définition normative » de l'embryon humain, le respect qui lui est dû en tant que « personne humaine potentielle » et la manifestation de ce respect par la nature des conduites prescrites à son égard. Dans ce cadre le CCNE s'est déclaré en faveur d'une autorisation sous conditions de certaines recherches sur l'embryon humain conçu *in vitro* en cas d'abandon du projet parental. Dans son avis n° 8 publié en 1986, le CCNE évoquait la possibilité de réaliser des « essais clinique à bénéfice individuel potentiel »

chez l'embryon avant transplantation mais aussi des « essais cliniques sans bénéfice individuel potentiel », les recherches concernant la congélation des embryons étant alors citée en exemple [1]. Dans son avis n° 60 publié en 1998, le CCNE demandait que la loi fasse la distinction entre « *les recherches sur l'embryon qui donnent lieu à son transfert intra-utérin, et celles qui n'ont pas cette finalité* » [2].

Dans son dernier avis, rendu public en 2010, le CCNE a encore clairement distingué les recherches faites sur des cellules obtenues après destruction de l'embryon de celles menées sur l'embryon au cours de son développement in-vitro en souhaitant que ce dernier ne soit pas poursuivi au-delà d'une semaine. Cependant l'éventualité qu'un transfert in utero soit réalisé pour permettre à l'embryon de poursuivre son parcours de personne humaine potentielle n'a pas été clairement envisagé. Enfin c'est encore en s'inscrivant dans la seule perspective de leur destruction que le CCNE a évoqué la question complexe de la création éventuelle d'embryons *in vitro* à visée d'évaluation de nouvelles techniques d'AMP qui avait déjà été évoquée dans l'avis n° 67 publié en 2000. Il a souligné que « *de tels projets de recherche poseraient, en termes d'évaluation de leurs objectifs et de leurs risques, des problèmes d'éthique de la recherche et des problèmes d'éthique médicale majeurs* » mais sans en préciser ni la nature ni les enjeux [3].

Le débat a été aussi régulièrement alimenté par de nombreuses prises de position de différentes instances. Par exemple l'académie nationale de médecine (ANM) affirmait en 2002 que la recherche sur l'embryon était un devoir dans la mesure où les conditions de son existence au laboratoire lui conféraient un « statut médical ». Ce statut conduit à assimiler l'embryon à un « patient » quand il s'inscrit dans un projet parental et en tant que tel, il y a une obligation de lui assurer les meilleurs soins possibles. Ce qui implique une recherche spécifique, cette spécificité étant liée à des particularités biologiques, physiologiques et pathologiques dont la connaissance ne peut s'appuyer sur aucune référence tirée des connaissances relatives aux autres âges de la vie. Pour l'ANM, interdire la recherche sur l'embryon, reviendrait paradoxalement à exclure l'embryon du statut auquel a droit tout être humain à quelque période de la vie que ce soit [4].

Parmi les prises de position qui ont exprimé en revanche, et de manière constante, une opposition de principe à toute recherche sur l'embryon, il y a celles d'autorités religieuses ou d'organismes comme la Fondation Jérôme Lejeune (FJL). Malheureusement la FJL n'a pas souhaité répondre à l'invitation du groupe de travail mais la consultation de son site internet permet de prendre connaissance de sa doctrine en matière de recherche sur l'embryon [5]. En effet si aucun document de fond n'est disponible, cinq communiqués de presse y ont été publiés depuis novembre 2010, date du dernier avis du CCNE sur le sujet. Tous se prononcent pour l'interdiction de la recherche au nom du refus de l'instrumentalisation de l'embryon qui doit être respecté depuis le commencement de sa vie, toute ouverture étant considérée comme une « *carte blanche à l'ultralibéralisme de la technoscience et du marché* ». Il est mentionné en outre que seules les recherches sur les cellules pluripotentes induites (iPS), ne dérivant pas de cellules embryonnaires, sont acceptables d'un point de vue scientifique et éthique. Aucune mention n'est faite des recherches qui pourraient concerner l'embryon lui-même.

La recherche sur l'embryon s'est intégrée dans un contexte réglementaire et éthique fait d'incertitudes de malentendus voire de confusion au cours des vingt dernières années en France. Les principales difficultés découlent notamment de deux faits marquants :

- 1) L'idée souvent avancée que toute recherche serait attentatoire aux intérêts de l'embryon d'où l'interdiction de principe qui ignore que seuls les embryons qui n'ont pas d'avenir dans un projet parental sont inclus dans des projets de recherche susceptibles de porter atteinte à leur intégrité.
- 2) La considération presque exclusive des recherches faites à partir de cellules prélevées sur l'embryon au détriment des recherches dont la finalité peut bénéficier directement ou non à l'embryon lui-même et aux personnes qui sont à son origine (voir annexe 3). Ceci a eu pour conséquence un flou récurrent dans la distinction entre étude et recherche et l'interdiction de transférer in utero à des fins de gestation les embryons ayant fait l'objet d'une recherche.

De très nombreux embryons issus de FIV sont conservés congelés dans les centres autorisés pour cette activité. On distingue deux catégories d'embryons cryoconservés:

- ceux qui demeurent investis d'un projet parental et ont de ce point de vue une valeur de « personne humaine potentielle »
- ceux qui ne font plus l'objet d'un tel projet, que ce soit celui de leurs géniteurs ou d'autres personnes, ils sont alors de facto voués à l'arrêt de leur développement. Une recherche éventuellement réalisée sur ces embryons n'est donc pas la cause de leur destruction, mais un mode d'arrêt de conservation auquel peuvent consentir les couples.

Très peu de recherches sur l'embryon en France

En l'absence de documents et de bilans facilement accessibles reflétant l'activité de la commission de médecine et de biologie de la reproduction qui délivrait les autorisations d'études sur l'embryon avant 2004, il est difficile d'évaluer ce qui a été fait dans ce domaine à l'époque. Un des intérêts de la création de l'Agence de la Biomédecine est de pouvoir disposer de données plus précises et actualisées chaque année reflétant une meilleure transparence de l'encadrement régulateur de la recherche sur l'embryon.

Depuis 2006, l'ABM a délivré 66 autorisations de recherche, 51 autorisations d'importation, 29 autorisations de conservation, 13 modifications substantielles, 29 renouvellements et 2 prolongations d'autorisations de recherche. Il y a eu 12 refus motivés par des raisons scientifiques dont un parce qu'il a été considéré que le projet impliquait la création d'embryons. Par ailleurs 13 autorisations ont été retirées en accord avec les chercheurs quand la recherche était non initiée ou abandonnée.

La plupart des décisions de l'ABM ont concerné des recherches faites à partir de cellules souches embryonnaires ou des lignées de cellules souches. Seules 5 autorisations, délivrées à 4 équipes, se rapportaient à des projets de recherche ayant pour objectif l'embryon lui-même :

2006 : « Etude de l'impact des mutations de l'ADNmt sur la ségrégation de l'ADNmt et sur l'expression des gènes mitochondriaux chez les embryons humains atteints de mitochondriopathies » Jean-Paul Bonnefont (Hôpital Necker, Paris, INSERM UMR 781). Fin de l'autorisation 2011.

2007 : « Identification des biomarqueurs moléculaires, impliqués dans la régulation des embryons préimplantatoires humains : approche transcriptomique (embryon). » Samir Hamamah (Montpellier, INSERM U1040). Autorisation renouvelée en 2012.

2007 : « Etude de la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle ». Catherine Patrat (Hôpital Bichat, Paris, CNRS UMR 3215/U934). Autorisation renouvelée en 2011.

2008 : « Etude de la protéine de survie BCL2L10, un membre divergent de BCL2, lors du développement embryonnaire précoce chez l'humain » Jean François Guérin et Abdel Aouacheria (CNRS UMR 5086- IBCP Lyon, CHU Lyon –Bron). Fin de l'autorisation 2010.

2008 « Caractéristiques épigénétiques de l'embryon humain préimplantatoire : analyse du profil de méthylation de gènes soumis à empreinte parentale » Jean-François Guérin et Annick Lefebvre (INSERM UMR 846, CHU Lyon-Bron). Fin de l'autorisation 2012

Le groupe de travail a auditionné les responsables des 4 équipes ayant eu une autorisation de recherche. Quatre projets étudiaient des marqueurs du développement embryonnaire avant

l'implantation et un concernait la caractérisation d'embryons pathologiques. Tous ces projets ont été menés dans des unités de l'INSERM ou du CNRS mais quatre fois sur cinq les coordinateurs étaient par ailleurs les responsables de laboratoires d'AMP et le cinquième faisait partie d'une équipe agréée pour le diagnostic pré-implantatoire (DPI). Toutes ces recherches ont donné lieu à des publications dans des journaux scientifiques de haut niveau. Dans tous les cas, les chercheurs ont confirmé que leur projet n'aurait pu être mené sur des modèles animaux, cependant l'un des chercheurs a mentionné les difficultés qu'il avait rencontrées pour publier un article ne portant que sur l'embryon humain.

Enfin aucune autorisation n'a été donnée pour un projet de recherche sur l'embryon depuis 2008.

Dans son rapport annuel 2012, l'ABM mentionne que deux demandes d'autorisation d'études sur l'embryon ont été déposées cette année-là sans que soit précisé leur objet ni si elles ont été accordées.

Cherchant à connaître la situation de la recherche sur l'embryon dans d'autres pays, le groupe de travail a auditionné André van Steirteghem, président de la Commission Fédérale pour la recherche scientifique et médicale sur les embryons in vitro (FCE) qui a été créée en 2003 pour encadrer la recherche en Belgique. La FCE qui est fonctionnelle depuis 2006, donne les autorisations après que les projets aient été approuvés par les comités d'éthiques universitaires locaux. Sur les 47 projets présentés par 6 hôpitaux universitaires et évalués de 2006 à 2012, 33 ont été autorisés dont 7 portaient sur les cellules Es et 26 concernaient l'embryon lui-même (8 études génétiques, 8 sur la congélation embryonnaire, 4 sur l'activation ovocytaire et le développement embryonnaire, 4 sur la maturation in vitro et 2 sur les conditions de culture). Les recherches sur l'embryon sont donc relativement beaucoup plus nombreuses en Belgique qu'en France. Les embryons utilisés avaient trois origines différentes : Embryons non transférables et non congelables (10335), embryons congelés ne répondant plus à un projet parental (1959), embryons créés spécifiquement pour la recherche (2742 dont 2402 pour les recherches sur l'embryon). 7479 embryons ont été utilisés pour les recherches sur les cellules Es et 7557 pour les recherches sur l'embryon. Tous les projets autorisés par la FCE concernaient des embryons ne s'inscrivant plus dans un projet parental. En Belgique, quand les projets de recherche sont menés sur des embryons susceptibles d'être transférés, les autorisations sont données par les comités d'éthique locaux selon la réglementation appliquée pour toute recherche biomédicale.

Cinq projets de recherche dont la finalité concernait l'embryon humain ont été autorisés depuis 2006 en France, aucun depuis 2008. En Belgique, pays cinq fois moins peuplé, 26 projets de recherche sur l'embryon ont été autorisés pendant la même période
--

Organisation de la recherche

Depuis 2006 l'encadrement de la recherche sur l'embryon a été confié à l'ABM qui le met en œuvre selon les dispositions de l'article R2151 du CSP correspondant au décret du 11 04 2012 qui n'a pas été modifié suite au vote de la nouvelle loi le 6 08 2013.

Avant de délivrer les autorisations de recherche, l'ABM s'assure de la faisabilité du protocole et de la pérennité de l'organisme et de l'équipe de recherche. Elle prend en considération les titres, diplômes, expérience et travaux scientifiques du responsable de la recherche et des membres de l'équipe. En outre, l'agence de la biomédecine tient compte des locaux, des matériels, des équipements ainsi que des procédés et techniques mis en œuvre par le demandeur. Elle évalue les moyens et dispositifs garantissant la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules souches embryonnaires. L'agence tient un registre national des embryons inclus dans les projets et suit leur déroulement.

Procédure d'autorisation

Seuls les établissements publics de santé et les laboratoires de biologie médicale autorisés à conserver des embryons (dans le cadre d'une AMP), ainsi que les établissements autorisés à pratiquer le diagnostic préimplantatoire, peuvent obtenir l'autorisation de procéder à une recherche sur l'embryon (CSP, R2151-3). Les chercheurs appartenant à d'autres organismes, par exemple l'INSERM, ne peuvent être autorisés que s'ils ont conclu une convention avec l'un au moins des établissements ou laboratoires définis précédemment.

En pratique, la demande d'autorisation, qui doit être déposée auprès de l'agence de la biomédecine dans une des trois fenêtres annuelles, est examinée par un collège d'experts scientifiques (2 rapporteurs) qui donne ses conclusions au Conseil d'Orientation (2 rapporteurs). Celui-ci formule un avis motivé transmis à la directrice générale de l'ABM. Cette dernière doit rendre sa décision dans un délai maximum de 4 mois après la demande, l'absence de réponse étant équivalente à un refus. Les ministres de la santé et de la recherche peuvent, conjointement et dans un délai d'un mois, demander un nouvel examen du dossier

L'évaluation du dossier tient compte de la pertinence scientifique du projet, de sa finalité qui doit permettre des « progrès médicaux majeurs » (loi 2011), des conditions matérielles et techniques, de la faisabilité du projet, de la qualité des personnes, et enfin de la traçabilité des embryons ou des cellules embryonnaires et de leur conservation jusqu'à leur destruction ou leur différenciation. Enfin l'évaluation doit s'assurer qu'il est impossible de parvenir au résultat escompté par le biais d'une recherche ne recourant pas à des cellules embryonnaires ou des embryons humains.

L'agence est en outre habilitée à inspecter les sites de recherche, en particulier pour vérifier que toutes les conditions de bon déroulement de la recherche autorisée sont remplies. Ces inspections sont menées par un représentant de l'ABM accompagné d'un chercheur INSERM.

Les équipes autorisées doivent remettre à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité décrivant l'avancement de la recherche et un rapport final.

La lourdeur et la complexité des procédures à accomplir pour obtenir une autorisation ont été soulignées par certains des chercheurs auditionnés. Par exemple, il est aussi nécessaire de fournir un dossier complet pour une demande de renouvellement d'autorisation même si la plupart des éléments n'ont pas été modifiés par rapport au dossier initial (locaux, équipements, personnel) et sont déjà en possession de l'agence. L'obligation de fournir de plus les dossiers sous format papier en un très grand nombre d'exemplaires est une contrainte très lourde.

Les chercheurs ont aussi fait remarquer que les procédures sont beaucoup plus lourdes quand il s'agit de faire de la recherche sur des embryons âgés d'une semaine au plus et dont le développement sera de toute façon arrêté, que lorsque la recherche est faite sur des tissus embryonnaires ou fœtaux issus d'une IVG, une simple déclaration à l'ABM étant suffisante dans ce dernier cas.

Origine des embryons

Les embryons utilisés pour la recherche sont de nature et d'origine diverses. Il peut s'agir :

- D'embryons cryoconservés après la réalisation d'une fécondation in-vitro (FIV) et potentiellement transférables mais ne répondant plus au projet parental de leurs géniteurs. Les personnes qui sont à leur origine peuvent choisir de les donner à un autre couple dans le but de réaliser leur propre projet parental. Sinon les embryons n'ont pas d'autre avenir possible que l'arrêt de leur développement. C'est dans ce dernier cas que les personnes peuvent donner les embryons à la recherche. Pour mémoire, 17 667 embryons, qui avaient été donnés à la recherche par les personnes qui étaient à leur origine, étaient conservés au 31 12 2011 dans les 104 centres autorisés en France.

- D'embryons jugés non congelables et non transférables, d'après leurs critères morphologiques, immédiatement après la FIV (ENCNT). Bien que ces derniers n'aient en principe pas de potentialité de développement normal, ils sont utiles pour la recherche notamment pour la mise au point de techniques. D'après le bilan d'activité établi par l'ABM (<http://www.agence->

biomedecine.fr/annexes/bilan2012/accueil.htm), il y a eu en 2011 59697 tentatives de FIV intra conjugales en France qui ont conduit à la formation de 282353 embryons. Parmi eux, 130825 (46.3%) étaient des ENCNT. La caractérisation des ENCNT est une question sensible. En effet, elle est faite sur des critères morphologiques qui sont différents en fonction du stade évolutif des embryons. En fait il existe une variabilité d'interprétation d'un laboratoire à l'autre mais aussi d'un biologiste à l'autre [6].

- D'embryons issus de FIV et de DPI et non transférés car porteurs d'anomalies génétiques ou chromosomiques.

Quelle que soit leur nature, les embryons ne peuvent être inclus dans un projet de recherche que si les personnes qui sont à leur origine sont consentantes.

Consentement des personnes

La délivrance de l'information préalable et le recueil par écrit du consentement libre et éclairé de chacun des membres du couple ou du membre survivant du couple sont réalisés par le praticien agréé en cas de diagnostic préimplantatoire ou par le praticien pratiquant l'AMP (CSP, R2151-4). L'information relative à la nature des recherches projetées porte sur les différentes catégories de recherches susceptibles d'être mises en œuvre. Le moment auquel le consentement est recueilli n'est pas précisé dans la réglementation.

En pratique, le consentement est sollicité avant de réaliser la FIV pour les ENCNT et les embryons atteints après DPI. De plus, le consentement est à nouveau sollicité puis doit être confirmé dans un délai d'au moins 3 mois quand le couple renonce à un projet parental personnel pour les embryons cryoconservés.

Les chercheurs auditionnés ont été attentifs à ce que les personnes recueillant le consentement des couples ne soient pas celles qui étaient directement impliquées dans la recherche. Ils estiment important que les personnes dont on sollicite le consentement puissent disposer d'une information écrite suffisamment explicite. Cette information doit être bien entendue donnée au départ, avant l'obtention du consentement, mais ils pensent souhaitable qu'une information rapportant les résultats de la recherche soit aussi donnée ultérieurement, y compris éventuellement à l'occasion de rencontres avec les personnes concernées.

Eléments de réflexion du groupe de travail

Mettre l'embryon humain à sa juste place avec tout le respect qui lui est dû.

Le statut moral de l'être humain (le statut moral de *personne*) est basé sur ses propriétés intrinsèques caractérisées par ce qu'il est, par ses capacités. De manière traditionnelle: ce statut s'appuie sur le fait que l'être humain est doué de raison, ce qui fonde sa valeur intrinsèque. Cependant, il a aussi une valeur extrinsèque qu'il possède en fonction de ses relations aux autres, par exemple en fonction du fait qu'il est aimé ou du fait qu'il est utile.

De Thomas d'Aquin à Kant, en passant par John Locke, le concept de *personne* a toujours été basé sur l'aptitude à la raison. Par raison, il faut entendre des capacités comme la conscience de soi, la faculté de prendre des décisions ou la conscience morale. C'est d'ailleurs la raison et la conscience qui justifient que toutes les personnes naissent libres et égales en dignité et en droits comme l'indique l'article 1 de la déclaration des droits de l'homme.

L'embryon est-il doué de raison ? Est-il une personne ? L'appréciation du moment où l'embryon devient une personne a évolué au fil du temps et au gré des doctrines. Dès 1984, le CCNE avait introduit le concept de « *potentialité de personne* » mais on peut considérer que cette potentialité s'exprime à deux niveaux. Elle est d'abord intrinsèque à la nature humaine de l'embryon. Mais elle

est également relative aux conditions permettant son plein développement qui, dans le cas d'un embryon *in vitro*, renvoie à la fois aux spécificités morphologiques de chaque embryon et au projet parental dans lequel il s'inscrit. Si l'embryon n'est pas transféré dans un utérus à des fins de gestation, il est impossible qu'il devienne une personne. Son seul avenir possible est alors l'arrêt de son développement. Mais si l'embryon humain ne peut être identifié à une personne, les embryons ont une valeur spécifique pour la communauté humaine en tant que cellules potentiellement génératrices de nouvelles personnes, ce qui justifie la mise en place d'un cadre spécifique garantissant leur traitement approprié comme l'a souligné Simone Bateman.

Que ce soit naturellement ou après FIV l'arrêt du développement de l'embryon est fréquent et devenir une personne est rare. L'analyse des faits oblige donc à constater que près de la moitié des 282353 embryons qui ont été conçus par FIV en 2011 en France n'étaient ni transférables ni congelables et leur développement s'est arrêté. De plus les 88848 embryons qui ont été transférés immédiatement après la FIV cette année-là ont conduit à la naissance de 13239 enfants (14.9 %). Par ailleurs en 2011, 62680 embryons ont été congelés et les 43130 qui ont été décongelés ont permis la naissance de 2849 enfants (6.6 %). De l'ensemble de ces données on peut conclure que plus de 93 % des embryons créés dans les laboratoires de FIV ne sont pas devenus des personnes.

Cette faible proportion ne signifie pas que l'on puisse accorder moins de valeur aux embryons conçus in-vitro. Tant qu'ils restent inscrits dans un projet parental, il convient de leur accorder toute l'attention nécessaire pour que leur potentialité de personne puisse s'exprimer au mieux. De ce point de vue on ne peut que regretter, comme l'a fait remarquer un des chercheurs auditionnés, que « *les exigences soient beaucoup plus importantes quand les embryons sont inclus dans des protocoles de recherche que quand ils sont pris en charge dans le cadre de programmes de FIV qui nécessitent que leur développement soit assuré dans les meilleures conditions* ».

Il serait souhaitable d'améliorer les performances de l'AMP, soit en agissant en amont de la fécondation, soit en disposant de marqueurs biologiques susceptibles de mieux apprécier les capacités de développement des embryons, soit en optimisant les conditions du développement embryonnaire in vitro avant l'implantation (voir annexe 3). La réalisation de cet objectif nécessiterait que des recherches soient menées aussi sur les embryons. Ces recherches pourraient être faites sur des embryons ne répondant plus à un projet parental mais aussi pour partie sur des embryons susceptibles d'être transférés dans l'utérus à des fins de gestation. Dans ce dernier cas, la recherche serait au bénéfice des futurs parents mais aussi au « bénéfice » de l'embryon lui-même dans la mesure où il aurait une meilleure potentialité de développement. Enfin les connaissances ainsi acquises pourraient bénéficier indirectement aux autres embryons et auraient pour conséquence de diminuer le nombre d'embryons créés pour répondre au mieux au projet parental des personnes qui ont recours à une AMP.

On peut s'étonner de la discordance de niveau d'intérêt porté par la puissance publique et les divers responsables institutionnels entre :

- d'une part la situation des embryons, ne répondant plus à un projet parental et inclus dans des programmes de recherche, pour laquelle un investissement public intellectuel et réglementaire majeur est mis en œuvre.
- d'autre part la situation des embryons conçus dans un projet parental et pris en charge dans des centres d'AMP qui ne disposent pas toujours des meilleurs moyens nécessaires à leur fonctionnement ou en matière d'investissement.

Cette distinction est d'autant plus étonnante que du point de vue de leur valeur, seuls ces derniers ont la potentialité de devenir une personne.

Il serait souhaitable de pouvoir diminuer le nombre d'embryons créés inutilement et inefficacement dans les laboratoires. Pour cela il serait nécessaire d'améliorer les traitements et procédés utilisés pour assister la procréation humaine. Il serait nécessaire de pouvoir améliorer les connaissances sur le développement normal et pathologique de l'embryon in-vitro avant son implantation. Il serait justifié de promouvoir les recherches sur l'embryon, des recherches dont la finalité soit l'embryon.

Enfin on peut s'interroger sur les raisons pour lesquelles les procédures sont beaucoup plus lourdes quand il s'agit de faire de la recherche sur des embryons avant l'implantation que sur des embryons et des fœtus issus d'une IVG, une simple déclaration à l'ABM étant suffisante dans ce dernier cas.

Une organisation plus performante de la recherche

Si la levée de l'interdiction de principe de la recherche (consécutive à la loi du 6 août 2013) est justifiée, d'un point de vue scientifique et médical, et acceptable d'un point de vue éthique, il ne s'agit pas d'une mesure suffisante pour permettre la promotion de recherches dans l'intérêt de l'embryon.

Plusieurs des chercheurs auditionnés ont mentionnés les difficultés qu'ils avaient rencontrées pour financer leurs projets. L'ABM a exclu les recherches sur l'embryon de ses appels d'offre car étant l'organisme qui délivre les autorisations, elle ne peut en être le promoteur. Apparemment ni l'ANR, ni le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) n'ont financé des projets de recherche sur l'embryon humain au cours des dernières années. Il existe donc manifestement encore des obstacles à la recherche sur l'embryon qui n'ont rien à voir avec la loi.

Pour être en accord avec les besoins de la société et la dernière version des lois de relatives à la bioéthique qui n'interdit plus la recherche sur l'embryon, il conviendrait que les organismes de recherche publique, reconnaissent la recherche sur l'embryon avec fléchage de financements en rapport.

La plupart des 17667 embryons qui étaient conservés congelés au 31 12 2011 et qui ont été donnés à la recherche, ne seront vraisemblablement jamais utilisés dans ce but. En effet ils sont pour la plupart conservés dans des centres d'AMP qui n'ont pas vocation à mener des travaux de recherche et rien n'est organisé pour permettre leur utilisation. Le transfert de ces embryons dans des structures centralisées fonctionnant comme des centres de ressource offrant toutes les garanties techniques, scientifiques et éthiques pour assurer leur conservation, éventuellement leur caractérisation et leur préparation, ainsi que leur distribution aux équipes de recherche, aurait le triple intérêt, de décharger les centres d'AMP d'une mission qui n'est pas la leur, de délivrer des éléments embryonnaires répondant mieux aux objectifs des recherches envisagées et enfin de séparer plus nettement les équipes en charge de l'obtention du consentement des personnes et les équipes menant les recherches sur les embryons et les cellules embryonnaires.

Conscients de l'intérêt de traiter cette question, les parlementaires avaient adopté un article sur ce sujet dans la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011 : « Article 42 - *Le Gouvernement présente au Parlement, avant le 1^{er} juillet 2012, un rapport relatif aux conditions de mise en place de centres de ressources biologiques sous la forme d'un système centralisé de collecte, de stockage et de distribution des embryons surnuméraires dont il a été fait don à la science* ». Apparemment ce rapport n'a pas été présenté près de 3 ans après le vote de la loi.

Des recherches pouvant favoriser le développement de l'embryon

La persistance de l'interdiction de pouvoir transférer dans l'utérus à fin de gestation les embryons ayant fait l'objet d'une recherche signifie de manière implicite qu'il ne peut y avoir de recherche « au bénéfice » de l'embryon. Cette disposition reflète une conception ambiguë de la recherche qui ne serait pas compatible avec la vie de l'embryon. Elle est contradictoire avec la philosophie générale de la recherche biomédicale qui, quand cela est nécessaire, peut être menée sur des êtres vivants, avec comme finalité potentielle le bénéfice du sujet à tous les âges, avant même sa naissance et jusqu'à sa mort.

Des recherches et des « soins » sont menés à d'autres étapes du développement embryon-fœtal, y compris quand ils nécessitent une intervention invasive [7]. Pourquoi ce qui est possible sur le fœtus avant la naissance, c'est-à-dire avant qu'il soit une personne, serait impossible avant l'implantation ?

L'absence de transfert des embryons ayant été inclus dans une recherche, érigé en principe absolu, peut se révéler difficilement applicable. Par exemple, il serait contestable de refuser de transférer dans l'utérus un embryon sur lequel un marqueur biologique aurait été mesuré dans le cadre d'un programme de recherche et dont le résultat indiquerait que l'embryon considéré a les meilleures chances de pouvoir se développer normalement.

Prélever des éléments de l'embryon pour les analyser dans le cadre d'une recherche n'est pas incompatible avec un développement embryonnaire normal. C'est ce qui se produit quand on prélève deux cellules (25 % de l'embryon) au 3^{ème} jour du développement pour réaliser un diagnostic pré-implantatoire. Il est aussi possible de prélever des cellules du trophoctoderme au stade blastocyste afin d'analyser des marqueurs embryonnaires (gènes, transcrits...) permettant d'identifier et de transférer dans l'utérus les embryons ayant la meilleure potentialité de développement (voir annexe 3).

Enfin cette interdiction de transfert a suscité l'embarras du législateur qui a été conduit à introduire le concept d'« étude » sur l'embryon dont la différence avec les « recherches » était loin d'être claire et dont la mise en œuvre s'est révélée pratiquement impossible.

Le transfert dans l'utérus des embryons ayant fait l'objet d'une recherche devrait être possible, de manière encadrée, chaque fois que cela pourra être justifié.

Mesures qui pourraient être prises

Faciliter et promouvoir les recherches sur l'embryon

- En développant une information sur le sujet auprès du public et des décideurs (par exemple sous forme de plaquettes qui pourraient être réalisées par l'ITMO BCDE) afin de changer le regard porté sur la recherche sur l'embryon.
- En faisant apparaître de manière plus claire la recherche sur l'embryon humain parmi les thèmes susceptibles d'être financés par les organismes publics.
- En organisant de manière plus rationnelle la collecte, le stockage et la distribution des embryons congelés destinés à la recherche dans des structures dédiées de type « embryothèques ».

Revoir l'encadrement de la recherche qui doit rester toujours aussi exigeant mais qui devrait être mieux adapté, plus cohérent et plus simple.

Par exemple, il est inadéquat que les autorisations de recherche soient données avant tout aux structures de soin réalisant l'AMP et conservant les embryons (CSP, R2151-3). Les autorisations devraient pouvoir être aussi données aux équipes de recherche institutionnelles et universitaires qui sont les responsables de la recherche.

En revanche l'autorisation pourrait être donnée aux centres d'AMP quand il s'agit d'une recherche de type clinique suivie éventuellement d'un transfert in-utero à fin de gestation. Cette possibilité est cependant actuellement exclue par la loi.

Il n'est sans doute pas nécessaire qu'un registre national des embryons destinés à la recherche soit tenu dans la mesure où les équipes de recherche autorisées sont tenues de tenir ce registre sous le contrôle de l'ABM. Cette responsabilité pourrait être assurée par les « embryothèques » évoquées ci-dessus.

Adapter les procédures de consentement au type d'embryon donné à la recherche et au moment où ce don est effectif.

Ce consentement, révocable, pourrait être donné pour une (ou plusieurs) catégorie (s) de recherche plutôt que pour un projet précis :

- recherche avec ou sans destruction embryonnaire,
- recherche dont la finalité est l'étude du développement normal ou pathologique de l'embryon,
- recherche ayant pour finalité l'amélioration des conditions de réalisation de l'AMP,
- recherche où l'embryon n'est que fournisseur de cellules (souches ou non) pour des recherches dont la finalité est autre.

Elaborer avec les chercheurs et les praticiens de l'AMP concernés (sous la responsabilité de l'ABM, et/ou de l'ITMO BCDE) des référentiels ou des recommandations chaque fois que nécessaire.

Par exemple :

- les critères caractérisant les embryons non congelables et non transférables susceptibles d'être l'objet de recherches.
- Les critères phénotypiques, les informations sur les conditions de conception et de culture... qui devraient accompagner les embryons en cas de transfert dans une « embryothèque ».
- Les procédures d'étiquetage anonyme des embryons congelés utilisés pour la recherche.
- Les procédures de destruction des embryons une fois terminée la recherche qui a été réalisée sur eux.

Ces référentiels et recommandations devraient pouvoir être révisés régulièrement et simplement au fil des avancées et des évolutions technologiques.

Perspectives

Un certain nombre de sujets relatifs à la recherche sur l'embryon, comme la création d'embryons pour la recherche ou les modifications embryonnaires assimilables à une thérapie génique germinale, n'ont pas été traités dans ce rapport. Le comité d'éthique de l'INSERM se propose de les aborder ultérieurement et de poursuivre sa réflexion sur ces thèmes.

Références :

[1] CCNE, avis n° 8 - 15 décembre 1986. Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques.

[2] CCNE, avis n° 60 - 25 juin 1998. Réexamen des lois de bioéthique

[3] CCNE, avis n° 112 – 21 octobre 2010 : Une réflexion éthique sur la recherche sur les cellules d'origine embryonnaire humaine, et la recherche sur l'embryon humain *in vitro*.

[4] David G. Communiqué au nom d'un groupe de travail concernant le projet de loi relatif à la bioéthique. Bull Acad Natle Méd. 2002, 186, 195-203

[5] <http://www.fondationlejeune.org/component/search/?searchword=recherche>

[6] Poulain M, Hesters L, Sanglier T, De Bantel A, Fancjin R, Frydman N and Grynberb M. Is it acceptable to destroy or include human embryos before day 5 in research programmes? (2014) RBMO ; 28, 522-529.

[7] Ville Y. Développements récents de la chirurgie fœtale. Aspects techniques, organisationnels et éthiques Bull Acad Natl Med. 2008, 192:1611-21.

Annexe 1

Personnes auditionnées :

Arnaud de Guerra et Sixte Blanchy (ABM)

Samir Hamamah (CHU Montpellier, INSERM U1040)

Catherine Patrat (Hôpital Bichat, Paris, CNRS UMR 3215/U934)

Nelly Frydman (Hôpital Antoine Bécclère)

Jean François Guérin (CNRS UMR 5086- IBCP Lyon, CHU Lyon –Bron).

Jean Paul Bonnefont, (hôpital Necker, université Paris Descartes, INSERM UMR 781)

Simone Bateman, (CNRS, CERMES)

André Van Steirteghem (FCE, Belgique)

Annexe 2

Contribution de Jennifer Merchant ; "Le débat parlementaire et recherches sur l'embryon"

Rappel historique

La première loi de bioéthique, en date du 29 juillet 1994, posait le principe d'une interdiction absolue de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, seules les études ne portant pas atteinte à l'embryon étant autorisées. Toutefois, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) et l'Académie nationale de médecine ont progressivement émis des réserves quant à cette interdiction absolue, recommandant, respectivement dans un avis du 27 janvier 2000 et dans un communiqué du 10 juin 2002, un assouplissement de la réglementation en vue de permettre la réalisation de recherches médicales sur l'embryon humain.

Dans ce cadre, et sans revenir sur le principe d'une interdiction, la loi de bioéthique du 6 août 2004 instaurait pour cinq ans un régime de dérogations strictement encadrées, offrant la possibilité à des équipes scientifiques de mener des recherches sur les embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental.

Précisons qu'au stade de ce projet de loi particulier, la recherche sur les embryons surnuméraires n'avait pas été envisagée ; cette possibilité fut proposée par Jacques Toubon dans les débats de la Commission spéciale sur les projets de loi. Puis, dans les discussions en première lecture à l'Assemblée nationale, Bernard Kouchner, indiqua n'être pas opposé à l'amendement Toubon, mais estima nécessaire d'y apporter des précisions ; il proposa que la création d'embryons pour la recherche soit interdite et que la recherche ne soit permise "qu'à titre exceptionnel".

Mais le Sénat modifia l'architecture initiale du projet pour que les dispositions relatives à l'embryon humain le rattachent à la conception d'un enfant. Il proposa de diviser les dispositions légales en les répartissant de la manière suivante : les règles régissant la procréation médicalement assistée furent insérées dans le livre II du Code de la santé publique (consacré à « l'action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse»), et la référence à l'assistance médicale à la procréation fut supprimée de l'intitulé du livre VI, ce dernier ne concernant plus que les éléments et produits du corps humain.

L'objectif de cette reconstruction était clair : éviter l'assimilation des embryons humains à des produits du corps humain, laquelle méconnaîtrait leur vocation à devenir des êtres humains. Aussi l'intégration, dans le livre II du Code de la santé publique, des textes les concernant a-t-il traduit le souci du Sénat de mettre en avant l'objectif à atteindre : la conception d'un enfant, d'où le lien avec la famille et l'enfance. De plus, le Sénat vota l'interdiction de l'expérimentation sur l'embryon en prévoyant toutefois que des études pouvaient être autorisées "à condition qu'elles n'entraînent ni la destruction de l'embryon, ni des amputations ou des lésions irréversibles". Cette interdiction fut confirmée par l'Assemblée nationale en seconde lecture, alors que la majorité avait changé. Ainsi, un amendement affirmant que « l'embryon humain est un être humain » fut proposé par Christine

Boutin. Alors rapporteur du projet de loi devant l'Assemblée nationale, Jean-François Mattei, en échange du retrait de cet amendement, proposa l'interdiction de l'expérimentation sur l'embryon.

L'enjeu dès de le départ était donc clairement idéologique et cette interdiction a constitué une solution transactionnelle qui a permis d'éviter une position extrême identifiant embryon et personne humaine. On relève avec intérêt que si le premier amendement proposé par Jacques Toubon visait la "recherche" sur l'embryon, terme relativement neutre qui met l'accent sur l'accroissement des connaissances, c'est le mot "expérimentation" qui a été retenu dans le texte de la loi. Ce choix terminologique est révélateur : il traduit l'opinion qu'expérimenter, c'est se livrer à des manipulations qui ont pour conséquence de détruire l'embryon, ce qui explique qu'en définitive, seules furent autorisées, et encore à titre exceptionnel, des études sur des embryons, car étudier l'embryon, c'est l'examiner et donc ne pas mettre en cause son intégrité. Le champ possible des investigations était donc très limité.

Cependant, l'isolation en 1998 de cellules souches embryonnaires ouvrit des perspectives de recherche importantes pour de nombreuses maladies permettant d'envisager des études expérimentales relatives à l'amélioration de la santé des personnes en général. La perspective de mener des recherches pouvant notamment conduire à des thérapies régénératrices, qui rapprochait l'embryon des éléments biologiques issus du corps humain, a coïncidé avec le réexamen de la loi en 2001.

Le projet de loi n° 3166 du 20 juin 2001 relatif à la bioéthique a tenu compte de cette nouvelle donne et a choisi d'autoriser la recherche – et non pas l'expérimentation – sur l'embryon dans ses diverses finalités, lorsque les embryons surnuméraires ne font plus l'objet d'un projet parental ; ce choix a été fondé explicitement sur « la solidarité que doit la société en particulier aux malades porteurs de pathologies jusqu'ici incurables et pour lesquelles, de l'avis de tous les experts, les lignages cellulaires obtenus à partir de cellules totipotentes sont porteurs d'immenses espoirs thérapeutiques ».

Ainsi l'utilisation de l'embryon humain pour des projets de recherche a-t-elle été fondée, à l'instar des organes, tissus, cellules et produits du corps humain, sur la solidarité vis-à-vis des malades. Dans cette perspective, la loi soumettait toute autorisation de recherche sur l'embryon à quatre conditions cumulatives :

- la pertinence scientifique du projet de recherche ;
- la probabilité de "progrès médicaux majeurs" ;
- l'impossibilité "en l'état des connaissances scientifiques, de mener une recherche similaire sans recourir à des cellules souches embryonnaires ou à des embryons" ;
- le "respect des principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et cellules souches embryonnaires".

La loi conditionnait également de telles recherches à un ensemble de règles complémentaires. Ainsi, celles-ci ne pouvaient être menées qu'à partir d'embryons surnuméraires conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et ne faisant plus l'objet d'un projet parental (consentement libre et éclairé des parents donateurs), tandis que les protocoles de recherche devaient être préalablement validés par l'Agence de biomédecine.

Trois ans plus tard, avec la discussion relative à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, les résistances sont restées fortes au parlement, notamment au Sénat, mais la volonté d'évaluer les possibilités thérapeutiques prêtées aux cellules souches et la crainte de se priver de leurs éventuels bienfaits se sont fait de plus en plus entendre.

Le résultat de ce début de bras de fer entacha l'organisation du régime de la recherche sur l'embryon, qui fait preuve d'une profonde ambivalence dans la mesure où elle cherche à articuler deux conceptions inconciliables de l'embryon : le premier alinéa réitère, en effet, le principe de l'interdiction énoncé en 1994, non plus de l'expérimentation, mais de la recherche, supposé consacrer le respect dû à l'embryon, tandis que l'alinéa 3 permet par dérogation que, sous certaines

conditions, l'embryon et les cellules embryonnaires soient l'objet de recherches, c'est-à-dire de manipulations excédant la seule observation et impliquant donc sa destruction.

Cette dérogation est de surcroît affichée comme étant provisoire : elle n'est envisagée que pour une durée de cinq ans. Mais il ne faut pas perdre de vue que cette rédaction est le fruit d'un compromis, car les recherches sur l'embryon sont l'objet d'une compétition internationale aiguë, d'autant plus vivement ressentie par les chercheurs français que les positions des Etats divergent sur la protection de l'embryon humain et donc sur son utilisation.

Ainsi, indépendamment de l'acceptation d'exceptions à l'interdiction de principe, la loi de bioéthique avait adopté des mesures transitoires qui s'expliquaient par la volonté de l'Etat français de permettre à ses chercheurs de répondre aux appels à projet sur les cellules souches embryonnaires lancés par la Commission européenne dans des domaines concernant la maladie d'Alzheimer, le diabète et la maladie de Parkinson.

Le premier tournant de 2011

En 2011, les législateurs par la loi du 7 juillet 2011 font le choix de pérenniser le principe de dérogations à l'interdiction de la recherche sur l'embryon. Toutefois, bien que maintenant cet interdit symbolique, l'option choisie devait permettre selon le rapport du député Jean Leonetti (UMP), "de continuer, en l'état actuel des connaissances, à mener de front les recherches sur les divers types de cellules souches et de ne pas fermer la porte aux recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines qui présentent encore un intérêt".

Le deuxième tournant, et non des moindres : la transition vers un régime d'autorisation encadrée

Progressivement, il est apparu que l'interdiction de principe de la recherche sur l'embryon était à l'origine d'une importante insécurité juridique pour les équipes de recherche.

A cet égard, il convient de préciser que, dès 2009, le groupe de travail du Conseil d'Etat relatif à la révision des lois de bioéthique mettait l'accent sur un tel état de fait, inhérent à tout régime d'interdiction assorti de dérogations en raison du caractère interprétatif donc parfois aléatoire des décisions de dérogations.

Ainsi, face à ces risques potentiellement préjudiciables à la recherche scientifique et médicale française, le législateur a tenu, par l'adoption de la proposition de loi d'origine sénatoriale, à substituer au régime d'interdiction avec dérogations un principe d'autorisation sous conditions. Ainsi, la proposition a été adoptée par 314 voix contre 223 à l'Assemblée nationale le 17 juillet 2013, et est venu seulement après des mois de débat après que le texte original fut adopté par le Sénat au début du mois de décembre. L'opposition avait déposé près de 300 amendements pour un seul article dans le texte.

En fait, et selon un rapport de la députée Dominique Orliac (RRDP), le nouveau texte ne modifie qu'à la marge les règles en vigueur jusqu'ici.

En effet, la loi proposée par M. Mézard est courte : un seul article. Elle consiste en une réécriture de l'article L 2151-15 du code de la santé publique, afin de pérenniser la possibilité de recherches encadrées sur des cellules souches embryonnaires, et précise les conditions : des recherches scientifiques pertinentes, à finalité médicale, qui ne pourraient être menées sans un recours aux cellules souches embryonnaires, ceci dans le respect des principes éthiques et de l'encadrement existant.

Elle maintient que les recherches ne concerneraient que des "embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental". Les parents devraient donner leur consentement à plusieurs reprises, après avoir été informés des autres possibilités d'emploi de ces embryons.

Mais le changement symbolique d'importance réside dans la fin de l'interdiction de principe de la recherche sur l'embryon, qui figure dans l'actuel article 2151-15, et qui en disparaîtrait. C'est ce renversement qui constitue le point capital.

Quelle opposition ?

Le début de 2013 a été marqué par la forte mobilisation contre le mariage entre personnes de même sexe, finalement voté en juin. Au cœur du mouvement de la "Manif pour tous", on trouvait une poignée d'associations et d'acteurs "pro-vie" (opposés à l'interruption volontaire de grossesse et à l'euthanasie), dans l'immense majorité des cas issus de réseaux catholiques. Ces réseaux sont également à la manœuvre contre la loi sur les cellules souches embryonnaires.

Alliance Vita, le Parti chrétien démocrate de Christine Boutin, mais aussi les 137 députés de l'Entente parlementaire pour la famille, un groupe "dormant" depuis 2006, mais que la lutte contre le mariage gay a réveillé, sont également vent debout contre cette loi. Et, sur les bancs de l'Assemblée, les critiques fusent, venues des mêmes parlementaires qui ferraillaient contre les unions homosexuelles, comme Marc Le Fur, Hervé Mariton ou Christian Jacob.

Parmi leurs arguments, ils évoquent l'article 46 de la loi bioéthique de 2011, qui prévoit que "tout projet de réforme sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé doit être précédé d'un débat public sous forme d'états généraux".

La majorité rétorque que les états généraux ont été réunis avant cette loi sur la question de l'autorisation de recherches encadrées, et que le texte en discussion ne change en rien les données du problème. "Ce débat a déjà eu lieu et le principe de l'autorisation encadrée avait d'ailleurs été voté en 2002 par 50% des députés de l'UMP, dont MM. Sarkozy, Fillon, Jacob, Borloo, Accoyer, Mmes Alliot-Marie, Bachelot-Narquin, pour n'en citer que quelques-uns", lançait à l'opposition, mercredi 9 juillet, la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, Geneviève Fioraso.

Sur les réseaux sociaux, les militants de la "Manif pour tous" sont également mobilisés autour de la question de l'embryon. Avec un argumentaire qui rappelle celui employé contre les unions homosexuelles : "risque de marchandisation", défense de l'embryon assimilé à un être sans défense et à un futur enfant qu'il faut protéger, tout comme il fallait protéger les enfants des "risques" du mariage gay.

Au Parlement, les différentes stratégies de l'opposition vont progressivement être abandonnées, et le texte sur la recherche fut adopté le 16 juillet 2013 par 314 voix pour et 223 contre. En août 2013, le Sénat et l'Assemblée nationale ont adopté la loi numéro 2013-715, permettant la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines par autorisation plutôt que par dérogation/exception.

Bien que le Parlement ait récemment réformé les lois de la recherche sur les CSEh par le biais d'autorisations, le statut symbolique et juridique de l'embryon n'est toujours pas résolu et pourrait bel et bien faire l'objet de futurs débats parlementaires et textes de lois. En effet et contrairement à la politique des États-Unis, la majorité des responsables politiques français refusent d'accepter la fiction juridique qui divise les processus de recherche de la source du matériel, et ne refuse donc pas les considérations éthiques qui accompagnent cette division. Le débat français s'attaque ouvertement à ce dilemme et discute longuement dans tous les milieux du pouvoir politique mais aussi auprès de la société civile de la signification de l'embryon, de sa définition, de son statut, et de la façon d'équilibrer la volonté et la nécessité pour les scientifiques de progresser et de trouver des usages thérapeutiques et les questions éthiques liées à ces recherches.

Annexe 3

Les recherches sur l'embryon.

Quand il se produit naturellement, le développement de l'embryon est la conséquence de la fécondation qui a lieu au niveau de l'oviducte. Ensuite l'embryon se développe librement dans les trompes puis dans la cavité utérine avant de s'implanter dans l'endomètre au 6^{ème} jour. Les phases suivantes sont l'embryogénèse qui s'achève vers la fin du 2^{ème} mois puis le développement foetal qui conduit à la naissance de l'enfant. Tenant compte des arrêts spontanés du développement, qui sont très fréquents au début, puis du taux de fausses couches spontanées, on estime que moins de la moitié des embryons fécondés in vivo donnent naissance à un enfant.

Après une fécondation *in vitro* (FIV), le développement de l'embryon peut être poursuivi quelques jours au laboratoire, jusqu'au stade blastocyste, dans des conditions de culture appropriées. La réussite de la fécondation peut être appréciée par la présence des deux pronuclei (PN) qui contiennent les génomes d'origine maternelle et paternelle apportés par l'ovocyte et le spermatozoïde. Après une succession de divisions cellulaires, l'embryon forme un blastocyste qui contient deux types cellulaires, les cellules du trophoblaste (en vert sur la figure 1) qui donneront le placenta et les annexes embryonnaires et la masse cellulaire interne (en jaune sur la figure 1) constituée des cellules souches embryonnaires (Es) qui ont la capacité de se différencier en toutes les cellules de l'organisme. Avant le 3^{ème} jour, où débute l'activation du génome embryonnaire, le développement est principalement dépendant des éléments contenus dans l'ovocyte. Le métabolisme de l'embryon est relativement quiescent jusqu'au 3^{ème} jour puis se modifie selon une régulation dépendante des gènes et des transcrits propres à l'embryon. Par ailleurs, des modifications épigénétiques importantes, notamment pour la suite du développement, se produisent tout au long de la phase pré-implantatoire.

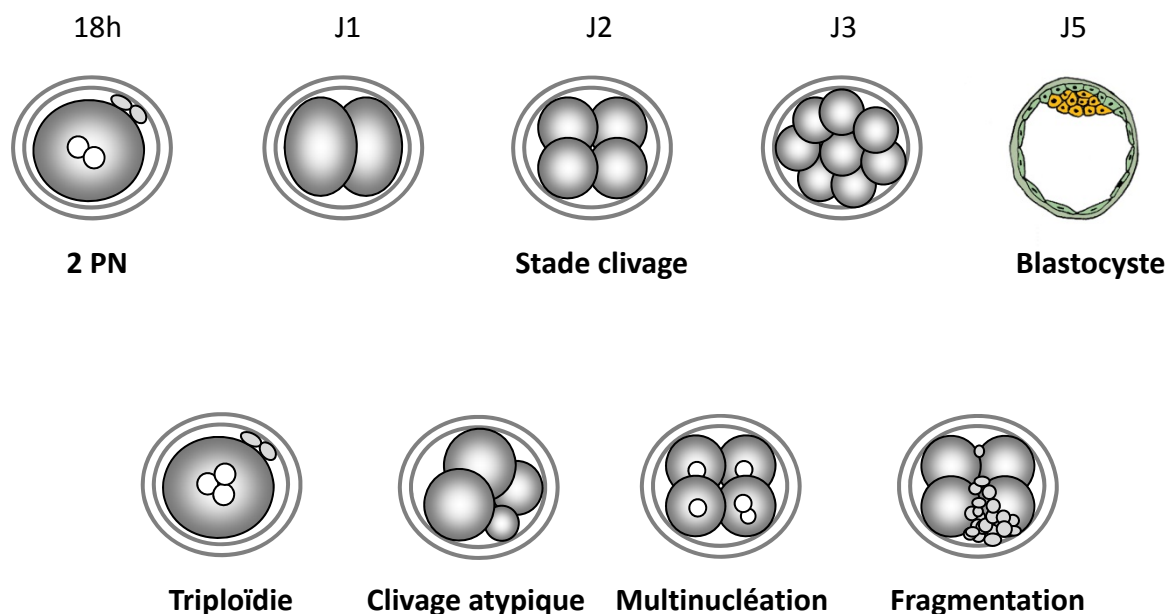


Figure 1 : Développement de l'embryon in-vitro.

En haut : Stades du développement normal, les temps indiqués sont ceux après le moment où le spermatozoïde est entré en contact avec l'ovocyte. PN =Pronuclei

En bas : Exemples d'anomalies du développement observables au laboratoire.

Au long de leur développement in vitro, les embryons peuvent présenter des altérations de leur constitution (Figure 1). Certaines reflètent des anomalies majeures, comme la triploïdie (présence de 3 PN, et donc de 3 copies de la molécule d'ADN au lieu de 2, ce qui est incompatible avec la formation d'un enfant vivant), d'autres, comme les atypies de clivage ou une fragmentation modérée

de blastomères, sont des indicateurs d'aptitudes développementales diminuées ou de moins bonne résistance à la congélation.

Au tout début de son développement, l'embryon ne peut être considéré comme une entité intangible. Il est en effet doué d'une plasticité et de facultés d'adaptation extraordinaires qui lui permettront de se développer en un individu complet et harmonieux malgré des interventions majeures à son niveau. A ce stade, les cellules de l'embryon peuvent être séparées en deux entités (ce qui se produit parfois spontanément) qui formeront deux individus, jumeaux homozygotes. Au 3^{ème} jour du développement, il est possible de prélever 2 des 8 cellules de l'embryon (25 %) pour les analyser. Les 6 cellules restantes pourront se développer pour former un individu complet et normal. C'est ce qui se produit en cas de diagnostic pré-implantatoire (DPI) pour éviter de transférer dans l'utérus des embryons porteurs d'anomalie géniques ou chromosomiques susceptibles d'altérer très gravement le développement et la santé de l'enfant.

Des recherches aux finalités très diverses.

S'appuyant sur leur potentialité de pouvoir se différencier en toutes les cellules de l'organisme, des recherches peuvent être menées sur les cellules Es pour pouvoir créer des cellules différenciées (neurones, cellules de la rétine, cellules musculaires...) saines qui pourraient se substituer à des cellules dégénérées quand il n'y a pas d'autres moyens thérapeutiques. Les premiers essais cliniques ont eu lieu [1]. Les recherches sur les cellules Es permettent aussi de mieux comprendre certains types de pathologies et peuvent être utiles pour des études pharmacologiques et toxicologiques [2, 3]. Ces différentes finalités expliquent que les recherches sur les cellules Es sont nombreuses [4]. Ces différentes recherches, où l'embryon est uniquement « fournisseur » de cellules, ne sont pas l'objet de ce rapport.

La recherche peut par ailleurs avoir comme finalité d'acquérir des connaissances concernant l'embryon lui-même. Quatre catégories de recherche sur l'embryon peuvent être distinguées :

- Les recherches fondamentales sur les mécanismes cellulaires et moléculaires du développement pré-implantatoire de l'embryon ainsi que leurs régulations. Ces phénomènes, qui sont mal connus, peuvent conditionner l'avenir de l'embryon lui-même mais avoir aussi des conséquences sur des dysfonctionnements ultérieurs y compris chez l'adulte [5]. Ainsi, il avait été trouvé que les embryons dont le « timing » du clivage cellulaire est ralenti ou au contraire accéléré au 2^{ème} jour de leur développement, s'implantent moins bien dans l'utérus mais ont aussi moins de chance de pouvoir se développer normalement après l'implantation [6]. Il a été démontré depuis que l'activation du génome embryonnaire était liée à la vitesse du clivage cellulaire des deux premiers jours du développement [7]. Ce type de recherche ne peut être fait que sur des embryons qui ne seront pas transférés ensuite dans l'utérus.

Si des connaissances peuvent être acquises sur des modèles animaux, ces derniers ne sont pas toujours représentatifs de ce qui se passe chez l'embryon humain comme ce fut démontré pour l'inactivation du chromosome X dans une des études qui a été autorisée en France [8].

- Les recherches qui ont pour but d'améliorer les capacités de développement des embryons ou de corriger des altérations embryonnaires. L'intervention peut être faite directement sur l'embryon comme quand on pratique l'ablation d'un PN en cas de triploïdie ou quand on ouvre mécaniquement la zone pellucide. D'autres fois des embryons jugés non transférables ni congelables sont cultivés jusqu'au stade blastocyste. Dans tous les cas, des naissances ont pu être obtenues après transfert à fin de gestation des embryons ainsi traités [9-11]. Une autre approche, consiste à agir sur l'embryon en améliorant les conditions de son développement in-vitro. Ainsi l'efficacité et l'innocuité de tout nouveau milieu de culture utilisé devraient être évaluées dans des études randomisées contrôlées sur le modèle de ce

qui est fait pour les médicaments utilisés chez l'être humain. Ce type de recherche implique que les embryons puissent être transférés dans l'utérus à certaines phases de l'étude [12]. Il ne peut être exclu enfin qu'une meilleure connaissance des facteurs régulant le développement embryonnaire pré-implantatoire puisse permettre un jour de corriger des anomalies du développement par l'introduction de molécules pouvant corriger des anomalies de manière spécifique [13]. Cette approche répondrait au souhait de l'académie nationale de médecine recommandant d'assurer les meilleurs « soins » possibles à l'embryon [14].

- Les recherches dont la finalité est d'améliorer l'efficacité et l'innocuité des techniques d'AMP existantes. En effet, la meilleure manière de réduire le risque de grossesse multiple après FIV est de ne transférer qu'un embryon dans l'utérus. Cette stratégie implique de pouvoir identifier au laboratoire l'embryon ayant les meilleures chances de conduire à la naissance d'un enfant en bonne santé et de le transférer à fin de gestation [15]. Cet objectif peut être atteint en appréciant l'état chromosomique de l'embryon [16, 17] ou en analysant son contenu en ARNs ou en protéines [18]. Si la mise au point de ces technologies nécessiterait la destruction d'embryons, dans un premier temps, celles-ci pourraient être ensuite utilisées grâce au prélèvement de cellules du trophoblaste au stade blastocyste, technique bien moins invasive que le prélèvement fait au 3^{ème} jour sur un embryon de 8 cellules pour réaliser un diagnostic pré-implantatoire.
- Les recherches pour mettre au point de nouvelles techniques d'AMP. Il a été parfois regretté dans le passé que de nouvelles technologies, comme l'ICSI, aient pu être utilisées dans les programmes d'AMP sans que toutes les recherches pré-cliniques et cliniques nécessaires à leur validation aient été menées au préalable. L'interdiction de la recherche sur l'embryon peut conduire à ce genre de situation. Ainsi, c'est une disposition législative qui a autorisé la vitrification des ovocytes humains alors que les demandes qui avaient été faites par les médecins et les chercheurs français pour évaluer l'intérêt de cette nouvelle technique de congélation avaient été refusées au nom de l'interdiction de la recherche sur l'embryon. La validation des nouvelles techniques nécessite parfois que des embryons soient créés en dehors de tout projet parental. Cette possibilité avait été envisagée par le CCNE en 2000 « comme une exception motivée au principe général d'interdiction de produire des embryons humains par fécondation in vitro à des fins de recherche » [19].

[1] Carr AJF, Smart MJK, Ramsden CM, Powner MB, da Cruz L, Coffey PJ. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration. Trends in neurosciences, 2013, 36 (7): 385-95

[2] Hong EJ, Jeung EB. Assessment of developmental toxicants using human embryonic stem cells, Toxicol Res, 2013, 29 (4): 221-7.

[3] Sartipy P, Björquist P, Strehl R, Hyllner J. The application of human embryonic stem cell technologies to drug discovery. Drug Discov Today. 2007, 12(17-18): 688-99.

[4] Löser P, Schirm J, Guhr A, Wobus AM, Kurtz A. Human embryonic stem cell lines and their use in international research. Stem cells, 2010, 28 (2): 240-6.

[5] Fleming TP, Kwong WY, Porter R, Ursell E, Fesenko I, Wilkins A, Miller DJ, Watkins AJ, Eckert JJ. The embryo and its future. Biol. Reprod, 2004, 71 (4): 1046-54

[6] Fauque P., Léandri R., Merlet F., Juillard J.C., Epelboin S., Guibert J., Jouannet P., Patrat C., 2007. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality. J Assist Reprod Genet., 24 (5): 159-65

[7] Wong C.C., Loewke K.E., Bossert N.L., Behr B., De Jonge C.J., Baer T.M., Reijo Pera R.A., 2010. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. Nat Biotechnol., 2010, 28(10) : 1115-21

- [8] Okamoto I, Patrat C, Thépot D, Peynot N, Fauque P, Daniel N, Diabangouaya P, Wolf JP, Renard JP, Duranthon V, Heard E. Eutherian mammals use diverse strategies to initiate X-chromosome inactivation during development *Nature*, 2011, 472 (7343): 370-4.
- [9] Kattera S, Chen C. Normal birth after microsurgical enucleation of tripronuclear human zygotes: Case report. *Hum Reprod*, 2003, 18 (6): 1319-22.
- [10] Cohen J, Alikani M, Liu HC, Rosenwaks Z. *Baillieres Clin Obstet Gynaeco*, 1994, 8 (1): 95-116.
- [11] Poulain M, Hesters L, Sanglier T, de Bantel A, Fanchin R, Frydman N, Grynberg M. Is it acceptable to destroy or include human embryos before day 5 in research programmes? *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(4): 522-9.
- [12] Mantikou E, Youssef MA, van Wely M, van der Veen F, , Repping S, Mastenbroek S. Embryo culture media and IVF/ICSI success rates: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013, 19 (3): 210-20.
- [13] Tan MH, Au KF, Leong DE, Foygel K, Wong WH, Yao MW. An Oct4-Sall4-Nanog network controls developmental progression in the pre-implantation mouse embryo. *Mol Syst Biol*, 2013, 9: 632.
- [14] David G. Communiqué au nom d'un groupe de travail concernant le projet de loi relatif à la bioéthique. *Bull Acad Natle Méd*, 2002, 186 : 195-203.
- [15] Jouannet P, Fauque P, Patrat C, Peut-on réduire le risque de grossesse multiple après fécondation in vitro ? *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2011, 23-24, 278-81
- [16] Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Comprehensive chromosome screening of trophectoderm with vitrification facilitates elective single-embryo transfer for infertile women with advanced maternal age. *Fertil Steril*, 2013, 100(3): 615-9
- [17] Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, Tao X, Treff NR. *Fertil Steril*, 2013, 100(3): 697-703
- [18] Assou S., Boumela I., Haouzi D., Anahory T., Dechaud H., De Vos J., Hamamah S. Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications, *Hum Reprod Update*, 2011, 17(2), 272-90
- [19] CCNE, Avis n°67 - 27 janvier 2000 : Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique