

Bioéthique et Embryons in vitro : Assistance médicale à la procréation, Recherche, Diagnostic préimplantatoire

Jacques Testart, biologiste de la procréation, Directeur de recherches honoraire à l'Inserm

Conférence à la Cour de Cassation, 15 février 2018.

Depuis quarante ans, l'embryon humain est devenu disponible hors du corps, et cette avancée biomédicale a ouvert plusieurs voies. D'abord la possibilité de nouvelles interventions médicales contre l'infertilité (fivète), ou dans la pratique des greffes (cellules souches embryonnaires). Puis des dérives sociétales avec la surmédicalisation des couples inféconds, la commercialisation du corps féminin (GPA), et celle des ovules et du conceptus (vente des produits du corps humain sur internet). Ensuite des perspectives de connaissance (recherches sur l'embryon) ou d'innovation (utilisation des cellules embryonnaires). Enfin l'ouverture d'un nouveau champ entre thérapeutique et eugénisme (DPI, caractérisation génétique des géniteurs et des gamètes, correction de l'ADN).

La pratique large de l'IA, qui a commencé quelques années seulement avant l'invention de la fivète, a aussi produit des effets sociétaux avec l'engendrement hétérologue (IAD) ou homosexuel (« PMA »¹ pour toutes) comme avec le commerce international du sperme. Ces problèmes ont fait l'objet de commentaires personnels sur mon site (<http://jacques.testart.free.fr/index.php?category/amp>). Nous n'envisagerons ici que la thématique « embryons *in vitro* ».

1. Fécondation in vitro et insémination artificielle

Le dernier rapport (2017, activités de 2015) de l'Agence de la biomédecine (ABM) confirme que l'activité d'insémination artificielle (IA : 54167 cycles en 2015) est en réduction continue (moins 8% depuis 2012), alors que celle de fivète (91088 cycles en 2015) poursuit son **extension** (plus 8,2% depuis 2012). Ces chiffres révèlent la porosité des indications médicales d'AMP où de nombreux couples passent de l'IA à la FIV, laquelle permet de contrôler plus précisément la réponse ovarienne aux stimulations et est réalisable avec un sperme de qualité inférieure aux standards. Ce phénomène pourrait expliquer l'amélioration récente des résultats de l'IAC (IA avec sperme du conjoint) si les plus mauvais spermatozoaires sont désormais renvoyés vers la FIV. Il est dommage que des données plus précises ne soient pas disponibles, l'ABM ne publiant pas les **indications médicales** des AMP alors que celles-ci figurent dans les fiches individuelles qu'elle reçoit, et que la législation impose que « *le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué* » avant de procéder à l'AMP (article 33, loi 2011). Rappelons qu'avant la création de l'ABM les professionnels géraient un dossier national informatisé (FIVNAT) où ces informations étaient analysées et rendues publiques. Grâce au dossier FIVNAT, il apparaissait que les cas de **stérilités**

¹ Les médias nomment généralement « PMA » la pratique de l'IAD pour des femmes seules ou homosexuelles

inexpliquées (dites « idiopathiques ») qui ont longtemps compté pour environ 10% des FIV, atteignaient 16% en 1995 puis 25% en 2001. Il est vraisemblable que l'infertilité est inexpliquée pour environ un tiers des couples acceptés aujourd'hui en FIV comme le confirme une étude de 2014 menée en Angleterre et en Hollande. Il importe alors de savoir si cette augmentation importante reflète une aggravation dramatique et soudaine de l'infertilité humaine (et pas seulement masculine) ou la **surmédicalisation** progressive des couples inféconds. De façon générale, les rapports annuels de contrôle et d'inspection des centres d'AMP, lesquels pour des raisons inconnues ne figurent plus sur le site de l'ABM depuis 2013, montraient que les activités biologiques d'AMP (celles qui concernent le laboratoire) sont soumises à des contrôles stricts tandis que les activités cliniques (dont la justification des indications médicales) semblaient laissées au jugement de chaque praticien, comme si ces nouvelles technologies ne devaient pas induire de nouvelles contraintes pour tous les professionnels.

La surmédicalisation de l'AMP peut aussi se voir dans le recours exceptionnel (seulement 0,5% des tentatives) à des cycles « naturels » (hors stimulation hormonale) ou dans la prépondérance de l'injection intra-ovulaire du spermatozoïde (ICSI) qui concerne les deux-tiers des FIV et même 82% des FIV avec don de sperme, situation où la qualité du spermatozoïde est pourtant assurée. Si l'ICSI représente un progrès majeur de la FIV, sa généralisation à des situations où elle ne serait pas nécessaire est symptomatique du privilège donné à la **sophistication technique** sur l'économie des moyens et des risques. Car la banalisation des artifices ne prend pas en compte le risque qui est pris à chaque fois que les conditions imposées aux gamètes ou aux embryons vont au delà des actes nécessaires pour obtenir la grossesse. La découverte de l'existence de **phénomènes épigénétiques**, potentiellement graves et héréditaires mais qui demeurent largement inconnus, suggèrent que la précaution est requise. En effet, les conditions de culture imposées aux gamètes et embryons sont largement intuitives plutôt que scientifiquement justifiées.

Si l'ICSI, véritable révolution dans la FIV, offre un recul de plus de 20 ans avec des résultats jusqu'ici rassurants pour la santé des enfants, ce n'est pas le cas d'autres techniques que l'ABM qualifie « **techniques particulières** ». Il s'agit par exemple de l'IMSI dont le but est la caractérisation microscopique du spermatozoïde à injecter dans la technique ICSI. Pratiquée par 41 centres, elle concerne 9% des tentatives. Une autre technique est « l'éclosion assistée » qui consiste à pratiquer une brèche dans l'enveloppe de l'embryon (zone pellucide) afin de favoriser son implantation ultérieure dans la muqueuse utérine. Utilisée par 18 centres elle s'applique dans 1,8% des tentatives (FIV et ICSI). Une troisième technique, la MIV, qui consiste à réaliser la maturation *in vitro* de l'ovocyte avant sa mise en fécondation demeure confidentielle puisqu'elle ne concerne que 5 centres et 73 tentatives en 2015. Aucune de ces « techniques particulières », certaines utilisées depuis plus de 20 ans, n'a pu démontrer son intérêt, au point où l'ABM doit préciser qu'« *en*

l'absence d'études scientifiques randomisées portant sur de grands effectifs, les publications ont apporté des informations contradictoires ou peu concluantes, ne permettant pas de préciser les indications pour lesquelles la technique pourrait confirmer son utilité clinique. Les données présentées ici ne sont que purement descriptives. » Or, la liste de ces techniques particulières, correspond à un arrêté du 18 juin 2012 établi sur la base de leur *efficacité*, de leur *reproductibilité*, et de leur *innocuité*, toutes qualités que l'ABM elle même dénie à ces pratiques...En 2013 a été ajoutée la technique de « prélèvement du globule polaire » aux fins d'analyse génétique, une pratique pour laquelle aucun essai n'est rapporté... Quelle nécessité a donc fait homologuer cette technique privée d'usages mais qui, elle aussi, est susceptible de perturber le développement embryonnaire ?

Ajoutons que d'autres actes de biologie non mentionnés dans les rapports d'activité sont ouvertement mis en jeu. Par exemple la microcinématographie en continu afin de suivre le développement *in vitro* de chaque embryon pour favoriser la sélection du « meilleur » d'entre eux. L'effet potentiellement néfaste des stress lumineux répétés n'est pas même envisagé par les promoteurs de cette technique.

Pourquoi ces pratiques hasardeuses ? Il apparaît que, afin de les réaliser, l'acquisition d'un matériel spécifique et très coûteux est nécessaire : microscope inversé à forte résolution pour l'IMSI, dispositif laser pour l'éclosion assistée, microcinéma avec analyse d'images pour le contrôle du développement embryonnaire...Les fabricants de ces matériels, en collaboration initiale avec un centre d'AMP pionnier, produisent à chaque fois des « démonstrations » miraculeuses diffusées par les posters de congrès et sur internet, informations dont s'emparent les patients potentiels. Alors les centres qui ne recourent pas à la « nouvelle technique » risquent la ringardise...et l'acquisition du matériel onéreux pousse à son usage élargi pour amortir cet investissement autant que pour réaliser des profits sur des pratiques non homologuées c'est à dire à prix libre.

La précaution aurait du aussi s'appliquer à la **culture prolongée** de l'embryon laquelle double la durée de son séjour dans des conditions artificielles, une situation dont l'innocuité épigénétique n'est pas démontrée. Plusieurs travaux scientifiques démontrent l'influence du milieu de culture des embryons sur le développement post natal chez la souris² comme chez l'humain³. Sur la base d'un rendement bio-clinique non défavorable, la culture prolongée figure déjà parmi les techniques agréées sans être passée par la case « recherche ». Elle est même encouragée par l'ABM afin « *de recourir au transfert d'un seul embryon* », une stratégie qui pourrait pourtant être réalisée hors de la culture prolongée. Ce que semble craindre l'Agence c'est l'accumulation d'embryons congelés. En

² Banrezes et al. Adult body weight is programmed by a redox-regulated and energy-dependent process during the pronuclear stage in the mouse. *Plos One*, janvier 2012

³Céline Bouillon & al., Does Embryo Culture Medium Influence the Health and Development of Children Born after In Vitro Fertilization?, *Plos One*, 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0150857.

permettant d'éliminer « naturellement » la moitié des embryons de 2 jours, ceux qui n'ont pas évolué en blastocyste pour des raisons intrinsèques ou techniques, la culture prolongée sert aussi à limiter le stock d'embryons congelés, lequel a augmenté de 18,6% depuis 2012 atteignant 221538 embryons en 2015. Car les embryons conservés mais privés de projet parental sont infiniment plus nombreux (34089 en 2015) que ceux effectivement absorbés par la recherche (aucun, voir plus loin) ou par l'accueil par un autre couple (moins de 500 chaque année). Si les campagnes médiatiques en faveur du don de gamètes s'élargissaient à l'**accueil d'embryons** on éviterait de nombreux actes d'AMP, tout en trouvant une issue digne à ces embryons sans devenir et en établissant une symétrie biologique de chacun des parents avec l'enfant comme il arrive dans l'adoption. Tout en inscrivant la grossesse dans la parentalité en devenir, au contraire de la GPA. Mais ceci ne serait possible, comme le fait remarquer l'ABM, qu'au prix de simplifications des formalités administratives et juridiques imposées aux centres d'AMP comme aux couples impliqués. Est-il nécessaire de recourir à un juge chargé d'évaluer la légitimité de l'offre d'embryons, par des couples qui ont le plus souvent « tourné la page » ? Ou pour évaluer les conditions de leur accueil par les couples receveurs potentiels, alors que le don des gamètes, y compris le double don (ovule et sperme, ce qui correspond au don d'un embryon potentiel) s'opère sous le seul contrôle des centres biomédicaux ? Il reste que l'accueil d'embryons, sauf à recourir à l'anonymat irréversible mais très problématique des acteurs, risque de générer des questions insupportables pour les couples donneurs et receveurs comme pour les enfants de ces couples lesquels seraient biologiquement frères et sœurs.

Cas du don de gamètes

La disposition de spermatozoïdes en relative abondance à partir de géniteurs soigneusement évalués, et leur conservation dans des banques de sperme, ont ouvert la voie de la sélection des donneurs puis de leur « appariement » avec les femmes receveuses, initiant ce qui apparaît comme une nouvelle forme d'**eugénisme**, mou et consensuel.⁴

La plupart des actes d'AMP sont réalisés avec les gamètes d'un couple. Cependant, 5% des enfants naissent après don d'ovule (1%) et surtout de sperme (3.9%) en 2015. Certaines personnes conçues par don de sperme demandent aujourd'hui la possibilité de connaître leur géniteur pour des raisons médicales et surtout existentielles⁵. L'**anonymat** du donneur place les médecins des banques de sperme, seuls responsables du choix d'un géniteur, dans l'obligation de sélectionner les donneurs puis de les apparier génétiquement avec les patientes demandeuses afin de rechercher la ressemblance physique avec le père social d'une part, et de réduire d'autre part les facteurs cumulés de risques pathologiques. Le degré d'eugénisme contenu dans le choix du donneur ne peut qu'augmenter avec les progrès des enquêtes génétiques et les corrélations entre des caractéristiques

⁴ Jacques Testart : *Faire des enfants demain*. Seuil, 2014

⁵ « Combien ai-je de demi-frères et demi-sœurs dans la nature ? » Arthur et Audrey Kermalvezen. Le Monde, 18 janvier 2018

génomiques et des pathologies de plus en plus nombreuses. La question de l'anonymat, et de sa levée éventuelle à la demande des enfants conçus par IAD, est posée depuis longtemps au nom du droit de l'enfant à connaître ses origines. Mais on a jusqu'ici négligé l'aspect eugénique du choix du donneur. La société devrait pouvoir disposer d'informations complètes sur les **critères actuels** de sélection et d'attribution des donneurs par les banques de sperme, une mission qui relève des responsabilités de l'ABM.

2. Recherches sur/avec l'embryon

Depuis 1994, la loi française autorise des « *études* » sur l'embryon lesquelles « *doivent avoir une finalité médicale et ne peuvent porter atteinte à l'embryon* » (art L 152-8). C'est dire qu'avec les études, il est seulement possible d'observer l'embryon, sans aucune manipulation, ce que tous les biologistes de FIV font quotidiennement même si une véritable étude scientifique impliquerait un protocole devant conduire à des conclusions. Rien n'explique pourquoi les « techniques complémentaires » à la FIV, pour la plupart tolérées depuis plus de 20 ans sans aucune validation scientifique, ne font pas l'objet soit d'un interdit, soit de protocoles d'étude, sous l'égide de l'ABM.

La **recherche** impliquant l'embryon humain a fait l'objet de nombreux débats et décisions depuis 30 ans. Alors que la loi de 1994 interdisait toute recherche, celle de 2005 prévoyait des dérogations et finalement, la loi de 2013 a autorisé la recherche sur l'embryon humain dans des conditions spécifiquement encadrées. Alors, de quoi est donc faite la « recherche sur l'embryon » qui a provoqué tant de controverses ? Plusieurs dizaines de projets de recherche ont été autorisés depuis 2005 mais ces travaux, portant essentiellement sur des cellules souches embryonnaires (ES) souvent importées, ne concernent qu'exceptionnellement les praticiens de l'AMP, acteurs de la procréation plutôt que de la science. Si 42 équipes scientifiques ont obtenu une ou plusieurs autorisations de recherche, la plupart d'entre elles (36 équipes et 83 projets) travaillent sur les cellules souches. Seulement 5 projets (de 4 équipes) ont concerné l'embryon lui-même. La plupart de ces projets sont achevés depuis plusieurs années mais on ignore s'ils ont permis les « *progrès thérapeutiques majeurs* » qui les avaient justifiés. Finalement, il n'existe actuellement aucune recherche sur l'embryon lui-même. Pourtant les embryons donnés « à la recherche » sont nombreux : 21403 embryons étaient disponibles pour cela en 2015. Or, si 19 projets de recherche ont été acceptés en 2016, aucun ne concerne l'embryon humain *in vitro* : la moitié de ces travaux portent sur le DPN, d'autres sur le spermatozoïde et quelques uns sont menés chez l'animal (souris ou lapin). Ces projets ne concernent pas davantage la recherche « avec l'embryon » qui porte sur des cellules embryonnaires (ES), ces travaux étant désormais menés avec des clones cellulaires créés antérieurement ou importés.

Comment expliquer que la licence accordée aux chercheurs depuis 2013 soit finalement sans

objet alors que le cadre institutionnel et l'approvisionnement en embryons ont été résolus ? Peut-on penser que des demandes de recherche ont été formulées à l'ABM qui les auraient toutes refusées ? Ou que les complications administratives aient freiné les demandes des chercheurs ? Ou encore que les chercheurs se soient repliés sur des modèles animaux lesquelles présentent l'avantage de pouvoir corréler les observations ou manipulations réalisées *in vitro* avec la viabilité de l'embryon puisque celui-ci peut être transféré *in utero* aux fins de gestation. Certes il existe quelques différences entre humain et souris ou porcins dès le stade embryonnaire mais il existe surtout beaucoup de similarités, et nous avons encore beaucoup à apprendre de l'**embryon animal**. Dire que la recherche sur l'embryon humain n'aurait pas été possible chez l'animal est une litote qui ne devrait pas exempter de mener d'abord la recherche sur un modèle non humain, pour des raisons scientifiques autant qu'éthiques. Selon le code de santé publique (art 2151-5) les recherches sur l'embryon humain doivent être « *susceptibles de produire des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques* ». Outre que la recherche chez l'animal peut constituer une alternative, ou mieux un préalable, les « **progrès thérapeutiques majeurs** » promis par ces recherches semblent complètement absents, malgré les travaux menés ici et surtout dans d'autres pays depuis bientôt 30 ans. Comme dans le cas du « bébé-médicament » (voir plus loin) il semble que le discours triomphaliste de quelques praticiens porteurs d'intérêts particuliers se soit montré capable d'abuser le législateur.

Il est devenu évident qu'au nom des « recherches sur l'embryon » dans un but annoncé de connaissance et d'amélioration des pratiques d'AMP, c'est plutôt la recherche sur les **cellules souches** et son fort potentiel économique qui était en jeu. Désormais, c'est par un bouleversement législatif que la recherche « sur l'embryon » pourrait s'avérer capable de motiver les chercheurs. Car il est exact que l'interdit persistant de modifier et surtout de transplanter *in utero* l'embryon humain à l'issue de la recherche nuit grandement aux conclusions à tirer d'éventuelles expérimentations autorisées. Aussi, une réflexion menée en juin 2014 par le comité d'éthique de l'inserm propose des perspectives radicalement nouvelles⁶. Ces propositions retireraient à l'embryon humain une protection que le comité estime inadaptée, faisant écho à l'Académie de médecine qui considère depuis 2002 de telles ouvertures comme indispensables, une position réaffirmée en janvier 2016. Pour l'Académie, l'embryon doit être considéré comme un patient (« *le plus petit patient* » disait, il y a 40 ans, un de ses membres, le fondateur des Cecos, Georges David), et donc susceptible de recevoir des soins, ce qui légitimerait son **transfert *in utero*** à l'issue de tels « soins » c'est à dire après la recherche. Pour assurer des conditions conformes aux principes généraux de la recherche biomédicale, le comité d'éthique de l'inserm demande donc la création d'une « embryothèque »

⁶ <http://presse-inserm.fr/wp-content/uploads/2014/06/Note+recherche+embryon.pdf>

centralisée qui soustrairait les embryons donnés pour la recherche aux acteurs incompetents que sont les praticiens de l'AMP (la recherche n'est effectivement pas leur métier) et aussi à la bureaucratie de l'ABM. Il faudrait ensuite que l'Agence nationale de la recherche (ANR) flèche des financements spécifiques pour que des chercheurs compétents puissent s'emparer des embryons. Ainsi seraient réalisées des expériences, dont on vérifierait les effets par l'induction de grossesses, dont on ne sait pas s'il est prévu de les interrompre avant terme. Autrement dit, le comité d'éthique de l'inserm prône un nouveau contexte qui réifierait intégralement l'embryon humain objet de la recherche, ce projet étant bien sûr assorti des phrases nécessaires pour témoigner de la « valeur » accordée à notre embryon et à la vigilance pour son « bien-être » puisqu'il s'agit de « *mettre l'embryon humain à sa juste place avec tout le respect qui lui est dû* ». Un tel projet avait déjà été avancé par un rapport parlementaire dès 2011, sans être jamais repris s'indigne le comité inserm dont la note se termine par la promesse d'un futur pas en avant grâce à un nouveau rapport qui sera consacré à la modification génétique et à la création d'embryons destinés à la recherche, nous y reviendrons. Un colloque d'une autre institution, l'Académie des sciences, tenu en février 2017, a repris ces réflexions et propositions⁷. Tout en insistant sur la nécessité de tenir régulièrement de telles assemblées de mise au point afin d'évaluer les évolutions techniques et leur acceptabilité sociale, façon d'affirmer qu'il n'existe pas de principes éthiques mais seulement une politique des petits pas. Pour cela, le comité d'éthique de l'inserm se réclame de la condition législative qui veut que la recherche bénéficie à l'embryon mais en plaidant qu'« *elle bénéficie indirectement aux embryons futurs et elle bénéficie directement à l'embryon lui-même quand, dans un deuxième temps, il peut être transféré dans l'utérus à fin de gestation* »...⁸ Cette proposition n'est défendable qu'en admettant qu'il existerait des recherches forcément bénéfiques à l'embryon, un postulat qui reste à démontrer. On s'étonne que la législation se soit déjà emparée subrepticement de cette révolution éthique : contrairement à la règle qui veut que tout changement législatif important soit le fruit des Etats-Généraux périodiques, une modification considérable a été introduite par le biais de la loi santé en 2016⁹. Celle-ci prévoit que des recherches sur l'embryon *in vitro* soient menées « avant ou après » son transfert *in utero* afin de prévenir ou soigner des pathologies.

Correction de l'embryon. A l'instar de diverses assemblées internationales de chercheurs, et de la loi de 2016 citée ci-dessus, le groupe « embryon et développement » du comité d'éthique de l'inserm a récemment argumenté pour que l'embryon défectueux puisse être corrigé avant son transfert *in*

⁷<http://www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/ethiques-crispr-cas9.html>

⁸https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_Note_ComiteEthique_GroupeEmbryon_decembre2017.pdf

⁹ Loi santé n° 2046-41 du 26 janvier 2016

utero.¹⁰ Cette proposition omet que des embryons normaux sont presque toujours disponibles à l'issue du DPI, si bien que cette ouverture audacieuse n'empêcherait pas qu'augmente le stock d'embryons congelés. Pour ses avocats, la **correction** du génome embryonnaire serait justifiée par l'existence, heureusement très rare, de couples se trouvant dans l'impossibilité de générer des embryons indemnes d'une pathologie (quand les deux géniteurs potentiels sont homozygotes pour la même mutation) et pour lesquels le DPI serait impuissant. Outre qu'aucune technique disponible (dont crispr-cas9) n'est suffisamment maîtrisée pour éviter les effets « hors cible » des modifications génétiques, l'expérimentation de tels essais impliquerait la modification héréditaire et aléatoire du génome humain. Certains praticiens arguent ainsi de situations dramatiques mais rarissimes, comme pour disposer de leviers afin de **supprimer tous les interdits** applicables à l'ensemble de la communauté humaine, en fondant la règle sur l'exception. Ainsi pour le changement de mitochondries (« bébé à 3 parents ») ou la sélection pour compatibilité immunitaire (« bébé médicament »). La bioéthique pourrait affirmer des **limites** à l'intervention biomédicale en posant clairement que la procréation est toujours une fonction aléatoire, dont la réalisation est parfois impossible ou non souhaitable .

Des exigences contre la bioéthique

A noter que le « bébé-médicament » ou DPI/HLA qui a suscité bien des affrontements éthiques avant son autorisation semble n'avoir permis qu'une seule naissance en France et ne fait l'objet d'aucune demande depuis au moins 2013. Comme si le législateur avait été abusé par l'exigence médicale, laquelle cachait l'existence d'une alternative puisque des cellules compatibles avec presque tous les patients sont disponibles pour la greffe, en particulier dans les banques de cellules de cordon.

La demande pressante de libéraliser tous les usages possibles de l'embryon rappelle aussi les exigences de praticiens français pour la recherche avec les **cellules souches embryonnaires** il y a une dizaine d'années, l'argumentation étant que de telles recherches étaient déjà possibles dans de nombreux pays industrialisés, qu'elles étaient indispensables au progrès thérapeutique et ne pouvaient pas attendre les résultats de recherches comparables chez l'animal. Aujourd'hui, les chercheurs français peuvent utiliser ces cellules mais la Chine, les USA, la Grande Bretagne planifient déjà des travaux pour modifier l'embryon humain. Alors la pression scientifique se nourrit une nouvelle fois des arguments de l'économie compétitive afin que la France ne soit pas distancée. Nous voilà loin de l'éthique revendiquée! Et puisque les recherches françaises sur l'embryon sont inexistantes, bien qu'enfin autorisées, comment analyser le cri d'alarme de la ministre de la recherche qui déplorait en 2013 que, en conséquence de la sévérité bioéthique, « *des équipes*

¹⁰ https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_Note_ComiteEthique_GroupeEmbryon_de_cembre2017.pdf

françaises passent à côté de contrats européens ou ont du mal à attirer des investissements » ?

A l'occasion de la journée annuelle du comité d'éthique de l'inserm en juin 2017¹¹, des propositions pour faire évoluer la Convention d'Oviedo, ratifiée par la France en 2011, ont été avancées. Arguant que cette convention pour la protection des droits de l'homme en rapport avec les applications de la biomédecine reflète un « *contexte de méfiance envers les avancées biomédicales* », les représentants du comité souhaitent « *promouvoir la confiance plutôt que la méfiance... s'inscrire dans une visée d'accompagnement plutôt que d'interdiction* », tout ceci dans une novlangue adaptée aux exigences impérieuses de la recherche. Alors, la **modification du génome** de la lignée germinale est légitimée, à condition que les « *garanties d'efficacité et d'innocuité* » soient réunies, des conditions qui sont pourtant impossibles à assurer pour encore bien longtemps puisque les effets de la technique réputée la plus « *sûre* » et « *efficace* » (crispr) font déjà l'objet de nombreuses analyses critiques. Par ailleurs, l'embryon humain ne devrait être investi d'une quelconque « *valeur morale* » qu'en fonction du projet de ses parents, ce qui permettrait d'autoriser « *la création d'embryons pour la recherche hors projet parental* ». Cette vision très utilitariste de l'embryon humain déboucherait donc sur la création de nouveaux embryons alors que des dizaines de milliers demeurent disponibles pour la recherche. Faudra-t-il recourir à des mères porteuses financées par l'ANR pour assurer, grâce à la naissance de bébés, la validation des expérimentations ? Quelle logique est en jeu dans cet acharnement à exiger que l'embryon humain soit livré à la recherche ? On pourrait admettre qu'« *au delà de la revendication habituelle des chercheurs pour refuser toute limite à leur activité, il est possible que le refus d'une protection apportée par le droit uniquement à ce stade de l'être humain (la recherche étant possible à tous les moments ultérieurs de la vie et jusqu'après la mort) ait suscité une volonté d'appropriation de l'embryon. Tout se passe comme si l'enjeu véritable n'était ni la connaissance ni la médecine mais l'emprise de l'humanité sur tous les stades de son être* »¹².

Il reste à savoir quels bénéfices l'humanité, l'embryon, la science et la biomédecine respectivement pourraient retirer de la libéralisation complète de la bioéthique telle qu'elle est proposée par les militants de la sécularisation de l'embryon humain.

Un mot sur le clonage

Le code pénal énonce que le crime de clonage reproductif s'entend du fait « *de provoquer autrui à se prêter à un prélèvement de cellules ou de gamètes, dans le but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre **personne** vivante ou décédée* » (art 511-1-2). Ainsi le clonage

¹¹ <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/ethique/comite-ethique-inserm-cei/seminaires-comite-ethique/comment-pratiquer-ethique-biomedicale-dans-monde-connecte>

¹² J Testart: La recherche sur l'embryon. Ecole nationale de la magistrature, décembre 2014, <http://jacques.testart.free.fr/pdf/texte945.pdf>

d'un embryon serait exonéré de ce crime puisque l'embryon, objet de cette manipulation, n'a jamais été une personne, seulement une *personne humaine potentielle* selon le CCNE ou une *personne par anticipation* selon certains juristes¹³. Multiplier un embryon par clonage ne semble donc pas illégal, cela relèverait du cadre de la recherche sur l'embryon, donc sous l'égide de l'ABM plutôt que de la loi. Pourtant, c'est seulement au stade embryonnaire qu'il est possible d'accomplir un clonage véritable en séparant les premiers blastomères (cellules totipotentes), et donc de dupliquer simultanément le génome et d'autres éléments caractéristiques de l'individu (mitochondries, organites plasmiques,...) comme il arrive pour les vrais jumeaux. Rappelons que le transfert d'un noyau cellulaire dans un ovule énucléé, abusivement nommé « clonage », correspond seulement à la redistribution de l'ADN nucléaire dans un nouvel organisme. Rappelons aussi que cette intervention est déjà pratiquée sous le nom de « bébé à 3 parents » dans certains pays, tous opposés au « clonage », afin d'éviter des maladies mitochondriales. Enfin, signalons que le séquençage du génome embryonnaire pourrait conduire à identifier des embryons « de qualité » exceptionnelle, avec la tentation de les cloner. La récente naissance en Chine de 2 singes, après transfert dans des ovules de noyaux cellulaires issus de fœtus, montre que les primates aussi peuvent être « clonés ». Aussi semble-t-il souhaitable que l'interdit du clonage porte sur l'être humain plutôt que sur la personne.

3. Diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)

Autorisé dès les premières lois de bioéthique, le DPI est encadré nationalement et localement.

On peut résumer ainsi l'évolution de l'acceptation du DPI en France :

-années 1980 : le CCNE s'oppose par anticipation au DPI (inventé en 1990) pour **risque eugénique** au moment où paraît un livre qui alarme sur cette perspective¹⁴.

-1994 : avec la première loi de bioéthique, le DPI est autorisé pour « éviter la transmission à l'enfant d'une **maladie d'une particulière gravité** » (art 152-2) « *Le diagnostic ne peut être effectué que lorsque a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie* »(art 162-17). Ainsi l'AMP s'ouvre à des couples fertiles.

-2000 : L'équipe de Strasbourg développe une nouvelle indication du DPI en cas de transmission d'un risque pathologique (cancer) plutôt que la transmission d'une pathologie. Ce qui ouvre la porte à la détection dans l'embryon d'innombrables **facteurs de risques**, lesquels sont portés par tous les êtres humains

-2009 : Le CCNE (avis N° 107) propose de profiter d'une indication génétique justifiant le DPI

¹³ Astrid Marais: *Droit des personnes*, p31, 3^e édition 2018

¹⁴ J Testart : *L'oeuf transparent*, Flammarion, 1986

selon la loi de 1994 pour soumettre les embryons à la détection d'**autres pathologies** (trisomies) qui ne sont pas identifiées chez les parents. Une mission parlementaire reprend cette proposition du CCNE en 2010. Ce DPI « opportuniste » étend encore le champ du tri des embryons.

-2009 : Dans le cadre des EGBE, la conférence citoyenne de Marseille propose de limiter le recours au DPI pour **une seule caractéristique de l'ADN**. Ceci afin d'éviter les dépistages multiples pouvant potentiellement aller jusqu'au « screening » de toutes les caractéristiques génétiques. Dans son rapport, la Commission parlementaire élimine cette proposition sans la discuter

-2016: Le député JY Le Déaut (OPCEST) rédige une proposition de loi¹⁵ pour la généralisation du DPI. En effet le « **dépistage d'un risque d'une particulière gravité du développement embryonnaire** » que propose le député concerne potentiellement tout embryon, par exemple ceux qui seraient issus de couples dont la tentative précédente de fivète a échoué, soit 80% des couples.

A l'origine le DPI visait les mêmes situations dramatiques que celles qui justifient l'interruption médicale de grossesse (IMG) . Certains présentaient donc le DPI comme un « DPN précoce ». Mais, alors que le nombre des indications de l'IMG évoluent peu, celles du DPI augmentent d'au moins 10% chaque année, atteignant 221 « maladies » de l'ADN en 2015 et ce ne sont pas seulement les « progrès de la science » qui justifient l'**extension des pratiques**. Le DPI est déjà utilisé ailleurs qu'en France pour le choix du sexe (exemple : USA) ou pour éviter certaines caractéristiques sans pronostic vital (exemple : strabisme en GB). En France il permet d'éliminer des embryons porteurs de handicaps relatifs comme l'hémophilie ou de risques aléatoires de pathologies. L'évolution des usages proposés et/ou autorisés du DPI, dont il faut reconnaître qu'elle est plus lente en France que dans d'autres pays, progresse dans le même sens partout : celui d'une ouverture de plus en plus large des indications médicales justifiant le tri des embryons. Or, aucune nouvelle découverte scientifique ou innovation technique ne justifie chacune de ces « avancées ». Il s'agit donc pour les équipes biomédicales de proposer ou d'accepter le recours au DPI dans des situations de plus en plus diversifiées auxquelles rien ne permet d'opposer une limite indiscutable puisque tout handicap peut être jugé « *particulièrement grave et sans traitement au moment du diagnostic* ».

Dans ces conditions c'est principalement la pénibilité des actes de fivète et le nombre relativement faible d'embryons obtenus (environ 5-6 par traitement) qui limitent l'expansion du DPI, lequel n'a permis que 227 naissances en 2015 (ce qui est cependant trois fois plus qu'en 2011). La perspective récente de disposer d'**embryons en abondance** devrait renforcer l' extension de ces pratiques, d'autant qu'elles s'accompagnent de la **suppression des servitudes médicales** liées à la stimulation et au recueil des ovocytes. Des travaux récents chez la souris montrent en effet la possibilité de

¹⁵<https://2012-2017.nosdeputes.fr/14/document/4227>

transformer des cellules banales en gamètes, lesquels peuvent être à l'origine de souriceaux viables et fertiles ¹⁶. Il est très vraisemblable que dans l'espèce humaine aussi on saura bientôt générer des gamètes, et donc des embryons, à partir de cellules de la peau. Or, de telles perspectives qui pourraient conduire à la généralisation du DPI pour toutes les conceptions humaines ne font l'objet d'aucun débat.

Sur la qualification d'eugénisme

Il faut souligner l'efficacité sélective considérable du DPI par rapport aux pratiques eugéniques classiques, lesquelles visaient le choix des géniteurs. En effet, le génome de l'embryon est celui de la personne à venir tandis que les géniteurs ne portent que des éventualités de réalisation génétique. Pourtant, le qualificatif « eugénisme » demeure vague jusque dans le code pénal qui définit comme crime social majeur « *le fait de mettre en oeuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection de personnes* » mais sans définir cette pratique. Aussi le juriste Christian Byk (association internationale Droit, Ethique et Science) propose de reprendre la définition de G Hottois et JN Missa¹⁷, laquelle qualifie d'eugénique « *toute pratique susceptible d'influencer la transmission des caractères héréditaires afin d'améliorer l'espèce humaine* ». Cette définition n'implique aucune coercition, le crime d'eugénisme pouvant résulter d'**actes librement consentis**. La qualification d'eugénisme est souvent rejeté dans les pratiques d'AMP (IAD et DPI), par méconnaissance de l'histoire de cette idéologie qui ne se confond pas avec celle du nazisme ¹⁸. Soulignons que l'eugénisme, mis largement en pratique par la médecine dès le début du 20^e siècle, ne se caractérise pas par la violence ou le sadisme de ses actes mais par la volonté de sélectionner les individus ou les caractères les plus valorisés. En 1997, le comité international de bioéthique énonçait que « *nul ne peut être soumis à la discrimination sur la base de caractéristiques génétiques(...)* Les individus doivent être respectés dans leur singularité et leur diversité ». Une exigence de plus en plus mise à mal par les identifiants génétiques.

Cependant, selon certains, le DPI réalisé sur les embryons de patients demandeurs ne viserait pas « *l'organisation de la sélection de personnes* » puisqu'il intervient à chaque fois au sein de familles singulières. Or, dans son étude pour la révision des lois de bioéthique en mai 2009 ¹⁹, le Conseil d'Etat affirme qu'un certain eugénisme peut résulter de la **convergence de décisions individuelles** et il précise que « *L'eugénisme peut être désigné comme l'ensemble des méthodes et pratiques*

¹⁶ Voir J Testart : *Dernier pas vers la sélection humaine*, Le Monde diplomatique, juillet 2017
<http://jacques.testart.free.fr/public/pdf/texte1010.pdf>

¹⁷G Hottois et JN Missa : *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*, De Boeck Univ, Bruxelles, 2001, p 416

¹⁸ A Pichot et J Testart: *Les métamorphoses de l'eugénisme*. Encyclopedia universalis
<http://jacques.testart.free.fr/index.php?post/texte764>

¹⁹http://www.conseil-etat.fr/content/download/1177/3559/version/1/file/etude-bioethique_ok.pdf

visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Il peut être le fruit d'une politique délibérément menée par un Etat et contraire à la dignité humaine. Il peut aussi être le résultat collectif d'une somme de décisions individuelles convergentes prises par les futurs parents, dans une société où primerait la recherche de l' « enfant parfait », ou du moins indemne de nombreuses affections graves. » Qui peut nier qu'une telle société ressemble à celle que nous construisons au jour le jour ? Puis, le Conseil d'Etat se veut rassurant en ajoutant que "les conditions d'accès au DPI, qui ne permettent de rechercher qu'une ou plusieurs maladies préalablement identifiées dont l'un des parents est porteur, font juridiquement obstacle au « criblage » génétique préimplantatoire... ». Ce commentaire indique pour la première fois que le DPI est disponible pour dépister simultanément plusieurs maladies dans chaque embryon ce qui ouvre la perspective d'un tri basé sur l'examen de la totalité du génome. Que ces maladies soient « préalablement identifiées » ne constituerait une barrière à l'eugénisme que si le séquençage du génome des individus n'était pas capable de révéler de nombreux risques pathologiques chez tout le monde (au moins une centaine selon le généticien Arnold Munnich). Or, ce séquençage, actuellement interdit pour convenance personnelle en France, est de plus en plus pratiqué avec l'aide de laboratoires étrangers, et l'Etat français met en place des plate-formes performantes pour le réaliser, avec l'ambition de connaître les génomes de toute la population dans le cadre de la médecine dite « personnalisée ». Ce qui permettra de connaître des configurations défavorables de l'ADN en l'absence de symptômes et de justifier ainsi des demandes sans limites de procéder au DPI ...puisque cet acte préventif demeurera infiniment plus efficace que les thérapies géniques.

Le plus grand péril éthique

Il est donc acquis que le DPI est déjà utilisé pour éliminer des embryons porteurs de facteurs de risque pathologique et pas seulement pour empêcher la transmission d'une « maladie particulièrement grave ». Les récents développements scientifiques ouvrent la perspective de détecter une **grande variété de configurations de l'ADN sur chacun des embryons qui seraient produits en grand nombre** (plusieurs centaines ?). Déjà des compagnies ²⁰ proposent de détecter pour seulement 1500 dollars les gènes impliqués dans environ 1000 maladies graves. De telles détections pourraient être menées chez les embryons *in vitro*, tout en réduisant considérablement les servitudes imposées aux patientes par les conditions actuelles de la FIV puisque les actes lourds de stimulation ovarienne et de prélèvement ovocytaire seraient supprimés si les gamètes proviennent de cellules banales. Ainsi il est vraisemblable que, sauf restriction éthique forte, un **véritable**

²⁰ Au Japon Genetics Healthcare propose de vérifier la « compatibilité » des futurs parents en identifiant les gènes de 1050 pathologies récessives. Une firme de Boston US Veritas propose d'identifier dès l'enfance 950 risques de maladies graves ainsi que 200 gènes liés aux réactions médicamenteuses et 100 « traits physiques », le tout pour 1500 dollars

eugénisme de masse se mettra en place à moyen terme (10 ou 20 ans ?). Nous pensons que la seule mesure sérieuse d'opposition à cette perspective consiste à **limiter le DPI à un seul trait génétique** pour l'ensemble des embryons conçus par un couple. C'est ce que nous proposons il y a 19 ans²¹ et qui fut repris par la conférence citoyenne de Marseille, dans le cadre des Etats Généraux de la bioéthique en 2009, sans entraîner toutefois de discussion au Parlement. Ainsi seulement pourrait-on assimiler le DPI à un « DPN précoce », En effet, l'eugénisme inhérent à l'acte DPN/IMG est définitivement contraint par la présence *in utero* d'un seul conceptus. Il reste qu'une telle mesure ne constituerait un garde-fou efficace contre l'eugénisme qu'à la condition d'un **consensus international**. Ce pourrait être à l'honneur de la France de défendre cette proposition. Mais le temps presse : chaque année qui passe avec son lot de « progrès » fabrique aussi de l'irréversible.

²¹ J Testart et B Sèle. Voir encadré « Comment contenir l'eugénisme du DPI » in *Faire des enfants demain*, p138