

"Science sans conscience n'est que ruine de l'âme" écrivait Rabelais. En réalité, la science en elle-même n'est pas nécessairement mauvaise, ce sont davantage les utilisations qui peuvent en être faites. Le défi est de trouver un juste équilibre entre le respect de la dignité de l'être humain face aux progrès scientifiques et la liberté de la recherche dont les applications sont utiles à la santé humaine.

Que penser des récents développements dans le domaine des sciences du vivant – notamment des interventions sur l'embryon humain – et quelles sont les conséquences pour l'être humain et les générations futures ?

Recherche sur l'embryon humain, "clonage thérapeutique", clonage reproductif d'êtres humains... autant de sujets au cœur d'une actualité brûlante. Quels sont les enjeux éthiques, scientifiques, médicaux ?

Cette note dresse un état des lieux non exhaustif des questions éthiques soulevées par l'utilisation de l'embryon humain à des fins de recherche ou à des fins diagnostiques, voire à des fins thérapeutiques.

On remarque une disparité des pratiques et des législations nationales au sein de l'Union européenne. L'Europe devient pourtant, peu à peu, le cadre du développement d'un droit de la bioéthique.

Laurence LEPIENNE est docteur en éthique biomédicale

**FONDATION ROBERT  
SCHUMAN**  
L'EUROPE EN ACTIONS

10 €  
ISBN : EN COURS  
Novembre 2003

NOTES DE LA FONDATION ROBERT SCHUMAN ■ VERS UNE BIOÉTHIQUE EUROPÉENNE ? L'EXEMPLE DE L'EMBRYON HUMAIN



## VERS UNE BIOÉTHIQUE EUROPÉENNE ? L'EXEMPLE DE L'EMBRYON HUMAIN

Laurence Lepienne

*Préface du Professeur Alain Pompidou*

19

**FONDATION ROBERT  
SCHUMAN**  
L'EUROPE EN ACTIONS  
www.robert-schuman.org

LAURENCE LEPIENNE

# sommaire

<b>Préface .....</b>	<b>6</b>
<b><i>Quelles perceptions de la condition embryonnaire ?</i></b>	
<b>Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ? .....</b>	<b>12</b>
A. Un statut moral pour l'embryon humain ? .....	12
1.1 Définitions .....	13
1.2 Quelle "condition" pour l'embryon humain ? .....	18
1.3 L'embryon humain dans les religions monothéistes ....	20
B. La protection de l'embryon humain en droit français .....	26
1.1 L'embryon <i>in utero</i> .....	26
1.2 L'embryon <i>in vitro</i> et les principes posés par les lois de bioéthique du 29 juillet 1994.....	28
<b>2. La recherche sur l'embryon humain.....</b>	<b>34</b>
A. Le statut éthique de la recherche sur l'embryon humain .....	34
B. Vers une autorisation de la recherche sur l'embryon humain ? .....	35
2.1 La recherche sur l'embryon humain dans les lois de bioéthique en 1994.....	35
2.2 La révision des lois de bioéthique .....	40
C. La diversité des législations nationales des pays de l'Union européenne .....	43

### 3. Le Diagnostic Génétique

#### Préimplantatoire ..... 50

- A. Les aspects techniques  
du Diagnostic Génétique Préimplantatoire ..... 52
- 3.1 L'obtention de l'embryon humain ..... 52
- 3.2 Le prélèvement des cellules embryonnaires ..... 54
- 3.3 L'analyse moléculaire du  
matériel cellulaire à des fins génétiques ..... 56
- B. L'encadrement juridique  
du Diagnostic Génétique Préimplantatoire ..... 59
- 3.1 En droit français ..... 59
- 3.2 Dans les pays de l'Union européenne ..... 64
- C. Les enjeux éthiques  
du Diagnostic Génétique Préimplantatoire ..... 69
- 3.1 La sécurité du prélèvement ..... 70
- 3.2 La fiabilité du diagnostic ..... 71
- 3.3 La question de l'acceptabilité  
des différentes formes de prélèvements ..... 73
- 3.4 Le dilemme éthique relatif au  
choix sélectif des embryons humains..... 74
- 3.5 La question de l'extension des indications  
du Diagnostic Génétique Préimplantatoire..... 78
- 3.6 Les bouleversements engendrés par la  
pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire ..... 86

### 4. Les cellules souches

#### embryonnaires humaines ..... 92

- A. Généralités ..... 92
- 4.1 Définition et les différents types  
de cellules souches..... 92
- 4.2 Les méthodes d'obtention des cellules souches..... 94
- 4.3 La particularité des cellules

souches embryonnaires ..... 95

- B. Les enjeux et potentialités ouverts  
par les cellules souches embryonnaires..... 97
- 4.1 Les défis et perspectives scientifiques ..... 97
- 4.2 Les enjeux éthiques de l'utilisation  
des cellules souches humaines  
d'origine embryonnaire..... 102
- 4.3 Les enjeux éthiques particuliers soulevés  
par l'utilisation des cellules souches embryonnaires  
humaines à des fins de clonage reproductif ..... 105
- C. Quel encadrement juridique  
de l'utilisation des cellules souches  
humaines d'origine embryonnaire ? .....108
- 4.1 En droit français ..... 108
- 4.2 Dans les pays de l'Union européenne..... 110

#### Conclusion..... 120

#### *Vers une harmonisation européenne en matière de bioéthique ?*

#### Références bibliographiques ..... 128

# Préface

## Quelles perceptions de la condition embryonnaire ?

Etape transitoire de la procréation, l'embryon humain est le passage obligé de la concrétisation du désir d'enfant.

Exposé, en dehors du sein maternel, l'embryon obtenu par fécondation *in vitro* sort de son contexte naturel. Il pourrait être considéré comme un "objet" affranchi de ses finalités initiales.

Toute recherche destinée à améliorer l'implantation chez la future mère se situe dans le cadre d'une démarche de procréation. Elle est au service du bénéfice direct du développement de l'embryon porté par le projet parental. Mais la finalité peut être différente dans la mesure où les recherches sur les embryons surnuméraires congelés, et dépourvus de toute filiation à venir, peuvent donner lieu à une expérimentation. Il s'agit, soit de mieux comprendre le développement embryonnaire, soit de mettre au point des lignées de cellules souches à des fins de thérapie cellulaire régénérative pour le traitement de maladies neurologiques, hématologiques ou métaboliques (Alzheimer, Parkinson, leucémies, diabète...)

Le travail réalisé par Laurence Lepienne, Docteur en Ethique Biomédicale, a le mérite de préciser les différents aspects propres au "statut" de l'embryon humain en tenant compte à la fois de cri-

tères biologiques, mais également socio-culturels et religieux.

Après avoir précisé les modalités de protection de l'embryon humain en droit français, le travail aborde l'épineux problème des recherches menées sur l'embryon humain. Les orientations d'une telle recherche sont tout d'abord fondées sur l'approche éthique qui a guidé la législation française. La comparaison avec les législations nationales européennes est particulièrement claire.

C'est dans une telle perspective qu'est présenté le cas très particulier du Diagnostic Génétique Pré-implantatoire dans ses aspects techniques et juridiques ainsi que dans ses enjeux éthiques. La question de l'extension d'un tel diagnostic génétique est abordée en raison de son caractère prometteur pour le traitement d'enfants déjà vivants et porteurs d'une anomalie génétique majeure susceptible d'être corrigée grâce à l'utilisation des cellules de l'enfant à naître. Une telle problématique pose à la fois des questions éthiques et déontologiques qui, en raison de leur aspect compassionnel, dépassent les convictions propres à la morale traditionnelle.

Cette Note traite ensuite des études portant sur les cellules souches embryonnaires. L'équilibre entre les enjeux et les potentialités de l'utilisation de telles cellules pose le problème des modalités de l'encadrement juridique du recours à ces lignées cellulaires.

Tout au long de ce travail bien documenté et destiné à faire prendre conscience des difficultés qui se posent et des espoirs suscités, le problème

## Préface

reste posé de l'ouverture vers une harmonisation européenne en matière de bioéthique. Elle est encore loin d'être acquise en raison des disparités entre les Etats membres.

Un des objectifs majeurs de la construction européenne dans les domaines qui touchent à la vie humaine et au respect de la personne est d'arriver à faire en sorte que l'acquis communautaire ne remette pas en cause les identités socio-culturelles. Celles-ci fondent, en partie, la spécificité d'une Union européenne attachée au respect des principes démocratiques qui sous-tendent, dans ce domaine, l'indispensable questionnement éthique.

### **Professeur Alain POMPIDOU**

Député européen honoraire  
Membre de l'Académie des technologies  
Membre du Conseil Economique et Social

# Introduction

Les progrès dans les domaines de la biologie moléculaire et de l'Assistance Médicale à la Procréation ont permis l'accès à l'embryon humain *in vitro*, rendant possible l'étude des cellules embryonnaires de l'être humain. En effet, la mise au point des méthodes de fécondation *in vitro* a conduit à obtenir des embryons humains susceptibles d'être maintenus en vie en dehors de la cavité utérine maternelle, desquels il est possible de prélever les cellules, soit à des fins diagnostiques (Diagnostic Génétique Préimplantatoire), soit à des fins de recherche.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est une technique qui a pour objet de poser un diagnostic précoce de maladie génétique, sur un embryon humain *in vitro*, en vue d'éclairer une décision de transfert *in utero*. Il concerne ainsi les couples ayant un risque de transmettre à leur descendance une maladie génétique grave. En France, il est autorisé à titre exceptionnel et strictement encadré par les lois de bioéthique du 29 juillet 1994.

En outre, les récents développements de la science ouvrent des perspectives nouvelles quant à une utilisation potentielle des cellules souches, qu'elles soient embryonnaires ou adultes, à des fins thérapeutiques. Ces cellules souches, en raison de leurs caractéristiques, suscitent toutes les convoitises. Lorsqu'elles sont indifférenciées, elles ont la capacité de proliférer à l'infini. La recherche sur les cellules souches suscite ainsi l'espoir de développer de nouvelles méthodes pour remplacer ou réparer les tissus ou cellules

endommagés ou malades, mais aussi pour traiter des maladies telles que le diabète, la maladie de Parkinson, les maladies cardio-vasculaires ou certains cancers.

Ces perspectives nouvelles suscitent de grands espoirs quant aux possibilités de thérapie cellulaire et l'avènement d'une nouvelle médecine régénérative. Elles suscitent également beaucoup de craintes dans la mesure où elles nécessitent l'utilisation de l'embryon humain et de ses cellules.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire pose une série de questions relatives au risque d'eugénisme, au tri des embryons... L'utilisation de l'embryon à des fins de recherche, ou pour prélever des cellules à des fins thérapeutiques, soulève des questions relatives à l'instrumentalisation de l'embryon humain.

Tout ceci pose la question séculaire du statut de l'embryon humain et de sa protection. Il est évident que l'embryon humain, parce que d'origine humaine, exige le respect, mais pour beaucoup la question est de savoir quelle forme ce respect doit-il revêtir ?

Un vif débat s'est donc instauré sur les fondements des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, débat qui dépasse le cadre spirituel et religieux. Ce débat s'est accentué en raison, d'une part, de la révision des lois françaises de bioéthique, et notamment des dispositions relatives à la recherche sur l'embryon, d'autre part, des récents faits divers concernant de possibles naissances d'êtres humains par clonage reproductif.

# 1 Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

## A. Un statut moral pour l'embryon humain ?

Le statut moral de l'embryon humain constitue probablement l'une des questions les plus épineuses de la bioéthique. Doctrinalement, c'est un lieu de débats de grande importance sur les définitions et limites de la personne humaine.

La question qui se pose est celle de la nature du respect dû à l'embryon. Les considérations éthiques et juridiques conduisent à des définitions différentes.

Les attitudes, tant positives que négatives, envers les recherches sur l'embryon humain dépendent principalement de son stade de développement et de ce qui peut être considéré comme le commencement d'une vie humaine.

S'agit-il :

- du zygote (ovule fécondé par le spermatozoïde) ;
- de l'embryon dans la période de clivage (pré-embryon pour la Grande-Bretagne et l'Espagne) avant ou après implantation ;
- de l'embryon au stade de formation du système nerveux ?

Les embryologistes considèrent en général que l'on peut étudier l'embryon humain pendant la période allant de la fécondation jusqu'au quatorzième jour (moment où la ligne primitive et les premiers éléments du système nerveux apparaissent), mais certains acceptent de pousser les investigations jusqu'au trentième jour (qui marque l'apparition des structures cérébrales).

Ainsi, en la matière, diverses pratiques apparaissent. De la même façon, il n'existe pas une définition précise et unique de l'embryon humain.

## 1.1 Définitions

### 1.1.1 L'embryon

Le terme "embryon" désigne, dans son acception générale, le stade du développement humain qui marque le passage d'une cellule unique fécondée, l'œuf, à un ensemble complexe de tissus et de cellules, le fœtus. Cette période correspond aux huit premières semaines qui suivent la fécondation.

Pendant cette période, la pratique scientifique distingue divers stades de développement et plusieurs définitions plus précises du terme "embryon" ont pu être proposées.

Ainsi, le terme "zygote" est souvent utilisé pour désigner la période correspondant aux toutes premières divisions cellulaires avant que n'apparaissent les lignées de cellules à partir desquelles se forment le "disque" ou "bouton" embryonnaire et le "trophoblaste" (futur placenta).

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

Le terme "embryon" est alors utilisé pour désigner un stade de développement postérieur à celui des premières divisions de l'œuf fécondé. En réalité, sur un plan strictement génétique, le terme d'œuf ou zygote doit être réservé à l'état de la cellule fécondée avant la première division. Le terme d'embryon est utilisé dès le stade de deux cellules. Cette définition est liée au fait qu'avant la première division de l'œuf, il y a remaniement chromosomique. Celui-ci est terminé dès la première mitose. C'est à ce stade que le patrimoine génétique d'un être humain nouveau unique est fixé. D'où sa dénomination d'embryon.

Pour certains, le moment "décisif" serait celui de l'implantation utérine (au sixième jour après la fécondation). Pour d'autres, ce serait l'apparition de la "ligne primitive" (ébauche du système nerveux, environ quatorze jours après la fécondation). C'est à ce stade que les cellules de l'embryon perdent leur propriété de "totipotentialité", c'est-à-dire celle de se diviser pour donner deux embryons ou plus et que s'opère une différenciation plus marquée des tissus aboutissant ultérieurement au stade fœtal.

### 1.1.2 L'embryon *in vitro*

Par embryon *in vitro*, on entend l'embryon issu d'une fécondation réalisée en dehors de l'organisme maternel, puis maintenu en vie dans un environnement artificiel. Il se distingue donc de l'embryon *in vivo* ou *in utero* qui résulte d'une fécondation naturelle ou après insémination artificielle.

Isolé du sein maternel, l'embryon *in vitro* est donc accessible, ce qui pose des problèmes particuliers.

La fécondation *in vitro* a en effet permis d'accroître la disponibilité de l'embryon. Hors du corps maternel, il n'est pas à l'abri d'éventuelles investigations. Certains considèrent que, bien qu'il soit porteur d'un patrimoine génétique propre, issu du père et de la mère géniteurs, cet embryon est en attente de filiation. Il n'est pas nécessairement lié à un projet parental non encore formulé de façon définitive ou abandonné. S'il a acquis son identité, il n'est encore sous la responsabilité de personne, sinon celle des parents géniteurs qui se sont exprimés biologiquement à travers la fécondation. Ceci explique l'existence d'un vide juridique concernant l'embryon obtenu par fécondation *in vitro*.

### 1.1.3 La notion de "pré-embryon"

C'est en 1985 que l'European Science Foundation a employé l'expression de "pré-embryon" pour décrire le stade qui va de la fécondation à l'apparition de la "ligne primitive" d'où est issu le système nerveux à partir du quatorzième jour.

En 1986, le Comité d'Éthique de l'American Fertility Society (désormais, American Society for Reproduction Medicine) reprenait la notion de "pré-embryon" dans un document relatif aux considérations éthiques sur les nouvelles technologies de la reproduction.

Pour ce Comité, jusqu'aux premières différenciations cellulaires, il est préférable de parler de "pré-embryon" plutôt que d'embryon. Il considère qu'à ce stade, les fonctions ne sont pas encore celles de l'embryon, qui n'a pas encore son identité complète (il n'a alors que son identité génétique).

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

Ainsi, le Comité en déduit que le statut du "pré-embryon" est différent de celui de l'embryon, ainsi que du statut des gamètes ou de celui des cellules, tissus ou organes isolés, parce que ces derniers n'ont pas la capacité du "pré-embryon" à évoluer vers une personne complète, même dans des circonstances favorables.

Dans son rapport intitulé "Fécondation et Embryologie Humaines", Lady Warnock, philosophe britannique ayant présidé la Commission dont les travaux ont abouti à la loi de 1990 sur l'embryologie et la fécondation, se réfère à cette notion de "pré-embryon". Tout en constatant que "du point de vue biologique, il n'existe pas une étape spécialement repérable dans le développement de l'embryon au-delà de laquelle l'embryon *in vitro* ne devrait pas être conservé en vie", Lady Warnock fait également remarquer que les autorités médicales hésitent entre la limite de dix-sept jours, début du développement neural, celle de quatorze jours, début du développement individuel de l'embryon, et, soit le début, soit la fin de la phase d'implantation.

Dans sa recommandation 1046 (1986) relative à "l'utilisation d'embryons humains et fœtus humains à des fins diagnostiques, thérapeutiques, scientifiques, industrielles et commerciales", l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe prend, quant à elle, le parti de ne pas utiliser la notion de "pré-embryon". Elle retient une définition très générale en posant que "dès la fécondation de l'ovule, la vie humaine se développe de manière continue si bien que l'on ne peut faire de distinction au cours des premières phases embryonnaires de son développement".

Si la recommandation 1100 (1989) emploie le terme "pré-embryon", elle affirme aussitôt que celui-ci "manifeste aussi une différenciation progressive de son organisme et maintient néanmoins en continuité son identité biologique et génétique".

Le Comité Consultatif National d'Ethique français, quant à lui, a rejeté cette notion de "pré-embryon" dans son avis rendu le 15 décembre 1986 relatif aux recherches sur les embryons *in vitro*. Il a en effet considéré que "le recours à la notion de "pré-embryon" risque d'accréditer l'idée que l'embryon pourrait pendant un temps être traité différemment, avec moins de considération, notamment pour les interventions liées à la recherche...". Le Comité Consultatif National d'Ethique a donc préféré, dans ses avis, retenir une définition générale de l'embryon humain, couvrant tous les stades de développement du zygote jusqu'au stade fœtal.

Quant au projet de Convention Bioéthique tel que présenté en juillet 1994 par le Conseil de l'Europe, il tendait à autoriser la recherche sur les embryons de moins de quatorze jours dans les pays où cette recherche est admise par la loi. Or, ayant été jugé contraire au principe de non-discrimination affirmé à l'article 1, l'Assemblée parlementaire a supprimé cet alinéa dans sa version définitive. C'est ainsi que la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine, adoptée en 1997, ne fait plus mention de la notion de pré-embryon, l'article 18 alinéa 1 relatif à la recherche sur les embryons *in vitro* étant rédigé comme suit : "Lorsque la recherche sur les embryons *in vitro* est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon".

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

Lors des débats relatifs aux lois françaises de bioéthique, il a été suggéré au législateur de consacrer, dans les textes, une distinction entre le "zygote" et "l'embryon" proprement dit. Mais le législateur n'a pas souhaité consacrer la notion de "pré-embryon" et les lois de juillet 1994 utilisent le terme "embryon" dans son acception générale.

Ces différentes définitions de l'embryon illustrent la difficulté à qualifier le processus de vie et notamment à apporter des précisions sur la "condition" de l'embryon.

### 1.2 Quelle "condition" pour l'embryon humain ?

Une grande partie du débat éthique porte sur la question : qu'est-ce que l'embryon humain ? En effet, les enjeux sont différents selon que l'on considère l'embryon comme une personne humaine, une personne humaine potentielle ou un "amas de cellules".

L'embryon humain possède, en termes biologiques, un statut unique : à la différence de tout autre groupe de cellules vivantes, il est capable de se développer en un organisme complexe. Il a donc le potentiel de devenir un être humain pleinement développé.

L'embryon humain exige donc le respect, en tant que vie humaine. Mais la question est de savoir jusqu'où doit aller ce respect. La controverse sur ce sujet est marquée par l'impossibilité d'aboutir à un consensus.

Si l'embryon est une **personne humaine**, il est alors sujet de droit, et sa protection devra être majeure. Toute intervention ne sera licite que si elle a pour cause et pour objet l'intérêt individuel de cette personne.

Si, en revanche, l'embryon ne constitue qu'un "**amas de cellules**", les réflexions sur de possibles interventions sont superflues. Leur intérêt se trouve réduit à l'appréciation du consentement demandé à la femme pour une intervention sur son propre corps.

Si cet embryon est une **personne humaine potentielle**, les réponses sont moins catégoriques. Elles laissent place à l'appréciation de l'intention, des intérêts en présence. Elles laissent également place à l'élaboration de compromis.

Le Comité Consultatif National d'Éthique, dans son avis du 22 mai 1984, est à l'origine de cette qualification, afin de se prononcer sur la légitimité des interventions dont l'embryon peut être l'objet. Cette qualification, comprise comme l'énoncé d'un concept éthique, constitue le fondement du respect qui lui est dû, quels que soient les différents stades de son développement depuis la fécondation.

La loi française ne donne aucune définition de l'embryon, ni n'évoque son "statut", lequel ne saurait être fondé que sur sa définition.

En effet, en droit français notamment, tout se passe comme si la question du "statut" de l'embryon humain était insoluble. Le Professeur Jean-François Mattei a même évoqué "l'impossible statut de l'embryon" dans son rapport sur l'éthique biomédicale de 1993.

**Le statut  
de l'embryon  
humain :  
une question  
insoluble ?**

## 1.3 L'embryon humain dans les religions monothéistes

Les opinions exprimées par certaines religions monothéistes concernant l'embryon humain et la recherche ont contribué au débat. Il existe de profondes dissensions quant à savoir dans quelle mesure les recherches sur l'embryon sont compatibles avec les croyances religieuses concernant le caractère sacré de la vie humaine. Il y a donc une diversité de points de vue, en particulier sur l'utilisation de l'embryon à des fins de recherche, légitime pour certaines religions, illégitime pour d'autres.

**Pour les protestants**, le statut d'être humain s'acquiert progressivement. Il n'existe pas de position protestante unique et officielle sur le statut de l'embryon, sur la manière adéquate de le protéger et sur la légitimité d'essais ou d'expérimentations à son sujet. Ainsi, dans l'éthique protestante, les questions morales sont tranchées par la conscience individuelle, de sorte qu'il peut exister différents points de vue.

Pour la Commission d'Éthique de la Fédération Protestante de France, "la référence commune aux Écritures définit un espace de délibération où aucune interprétation ne saurait s'arroger le monopole de la légitimité".

L'éthique protestante ne se fonde pas sur une morale naturelle ou biologique. Elle se réfère "aux valeurs humaines en jeu dans les diverses situations pour évaluer les actes personnels. La responsabilité parentale, l'équilibre de la famille, l'intérêt de l'enfant, les conditions d'accueil, les existences présentes pèsent dans la balance face à la vie de l'être embryonnaire dont la poten-

tialité ne peut se réaliser que si elle rencontre un projet, un désir d'accueil".

L'embryon est une personne potentielle, mais, par exemple, le diagnostic prénatal peut, en cas de maladie grave de l'embryon, conduire à un avortement. Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est admis dans certains cas exceptionnels. Des recherches sont possibles, avec l'accord des parents.

Tout comme le protestantisme, **l'islam** ne connaît pas de magistère unique. Cette religion suppose une animation différée de l'embryon : en effet, l'âme est insufflée à l'embryon 40 jours après la fécondation. Pour cette religion, la "vie" en tant que telle ne commence qu'au moment où le bouton embryonnaire devient visible.

L'embryon humain dans l'islam est un être vivant qui est humanisé par l'esprit. Cette humanisation n'intervient que par la volonté créatrice divine qui règle l'évolution du processus vital étape par étape, jusqu'à la conscience totale de ses aptitudes, de sa foi et de Dieu.

Cette dualité esprit/corps organisé s'accompagne du concept d'être vivant dès les premiers temps de l'embryon, considéré comme un continuum.

Dans cette religion le diagnostic prénatal est autorisé si la mère court un danger du fait de sa grossesse ou si l'atteinte génétique s'accompagne d'une malformation grave, létale.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire pose la question des choix et des mobiles de ces choix. Il semble cependant admis dans un but thérapeutique et non sélectif.

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

Enfin, l'embryon est doté d'une âme au quarantième jour après la fécondation. Ainsi, l'utilisation de l'embryon *in vitro* à des fins thérapeutiques ou de recherche peut être acceptable dans la mesure où elle précède ce moment.

Il n'existe pas non plus de magistère unique dans le **judaïsme** et la jurisprudence rabbinique concernant le statut de l'embryon humain est encore fort limitée. Cette religion suppose néanmoins une animation différée de l'embryon.

L'être humain apparaît, pour le judaïsme, au quarantième jour après la fécondation. Auparavant, selon le Talmud, "il n'est que de l'eau" bien qu'il possède sa potentialité de personne.

L'embryon hors de l'utérus, n'a pas de statut juridique s'il ne reçoit pas, dans le cadre d'un projet parental, son potentiel de vie grâce à l'implantation et à la grossesse.

Pour cette religion, il existe un distinguo très net entre l'embryon *in vivo*, qui a vocation à devenir spontanément une personne, et l'embryon *in vitro* qui, en l'absence d'implantation, n'a pas de potentialité de vie. *In vivo*, l'embryon fait partie du corps de la femme et ne peut lui être soustrait que pour de "bonnes raisons".

Si l'avortement est condamné dans cette religion, c'est parce qu'il supprime une possibilité de vie, mais surtout parce qu'il constitue une "mutilation" pour la femme.

Pour le judaïsme, si la médecine est en mesure aujourd'hui d'intervenir sur l'embryon afin de sauver cette vie naissante, de guérir une maladie

génétique, d'intervenir chirurgicalement *in utero*, elle a non seulement le droit moral mais aussi le devoir de le faire. Cette notion d'obligation de sauver une vie est importante dans le judaïsme.

De même, la Bible établit une différence entre le statut du fœtus et celui de sa propre mère. Il en résulte que, si une mère se trouve en danger physique durant sa grossesse, le médecin a l'obligation de la sauver, au prix de la mort du fœtus.

Le Talmud, de son côté, affirme que jusqu'au quarantième jour de la grossesse, l'embryon n'est pas considéré comme un être humain et donc, dans certaines conditions, que l'avortement peut être envisagé. A partir du quarantième jour de la grossesse, l'embryon a déjà forme humaine et les questions éthiques prennent leur pleine dimension.

Enfin, en ce qui concerne la loi judaïque, aucune décision ne peut être tenue pour définitive. Chaque situation fait l'objet d'un examen au cas par cas, en essayant d'être respectueux de la Loi et de la personne.

L'opposition la plus forte à l'utilisation de l'embryon humain se rencontre dans la tradition **catholique** romaine.

L'Église catholique dispose d'un Magistère qui a la responsabilité d'interpréter la Révélation reçue, et donc de prendre position sur des questions concernant la foi, les mœurs. Cependant, en son sein, ces prises de position ont plus ou moins d'autorité, selon des règles explicitées dans le droit canonique.

Dans le catholicisme, l'embryon est un être humain dès la fécondation, il doit donc être protégé en conséquence.

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

La déclaration romaine "Le Don de la Vie" (*Donum vitae*) de 1987 tend à reconnaître une présence personnelle et donc un statut de personne dès la conception.

Dès la fin du 1<sup>er</sup> siècle de son histoire, le christianisme s'était opposé radicalement à certaines pratiques, notamment à l'avortement. Et ceci a été de nombreuses fois rappelé depuis.

Jusqu'à une date récente, de telles prises de position portaient essentiellement sur le respect de la vie embryonnaire ou fœtale *in utero* et sur l'interruption de grossesse.

La mise au point des techniques de fécondation *in vitro* a créé des situations inédites, posant des questions éthiques différentes de celles qui avaient été prises en considération jusqu'alors.

Les autorités catholiques ont alors étendu leur position à ces situations nouvelles. Ainsi, le Pape Jean-Paul II a-t-il affirmé que : "l'utilisation des embryons ou des fœtus humains, comme objets d'expérimentation, constitue un crime contre leur dignité d'êtres humains".

Cela conduit à réprouver toute "réification" de l'embryon *in vitro*, toute expérimentation portant atteinte à l'intégrité de l'embryon, et *a fortiori*, toute conception *in vitro* à des fins de recherche.

Selon la tradition morale chrétienne, seule une intervention strictement thérapeutique peut, en principe, être considérée comme acceptable, à condition qu'elle vise à promouvoir le bien-être personnel de l'embryon, sans nuire à son intégrité.

Ainsi, l'Eglise catholique déclare que "l'être humain doit être respecté et traité comme une personne dès le moment de sa conception". Elle considère que toute manipulation de l'embryon ne visant pas à sa guérison, à l'amélioration de son état de santé ou à sa survie individuelle, viole le respect dû à la personne humaine.

L'Eglise catholique n'admet le diagnostic prénatal que s'il ne conduit pas à une Interruption Médicale de Grossesse. Cette dernière n'est tolérée que si la vie de la mère est en danger. Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, quant à lui n'est pas admis. Il en est de même pour tout type de recherche sur l'embryon humain.

La foi **chrétienne orthodoxe** a, tout au long de son histoire, exprimé et formulé de diverses manières son expérience et son enseignement quant à la nature de l'embryon humain.

Il y a peu de documents officiels, mais les prises de position contemporaines des synodes des Eglises orthodoxes font souvent référence à la nature de l'embryon. Il est posé comme postulat que "la personne humaine est sacrée et que l'être humain existe dès le moment de la conception".

Pour la religion orthodoxe, l'embryon a, à la fois, un commencement humain et une perspective humaine. De plus, la potentialité qu'il a de ne se développer qu'en un être humain confirme sa nature humaine.

Pour cette religion, le moment de la fécondation a une importance considérable. Il s'ajoute, au moment de la fécondation, quelque chose de sacré et de secret : l'exclusivité. Dès qu'il y a eu fécon-

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

1 dation, l'œuf devient imperméable à tout autre spermatozoïde. Ainsi, la fécondation de l'ovule est définitive et irréversible. L'irréversibilité et l'exclusivité donnent un sens sacré au caractère premier de l'embryon : *il est un être humain*.

Par ailleurs, pour cette religion, *l'embryon est doté d'une identité spécifique*. Tout être humain est unique, et sa différenciation commence dès l'instant de sa conception. C'est là le premier élément qui fait de l'embryon une personne. L'autonomie, la conscience, la liberté et le nom constituent les éléments qui, après la naissance, complètent et intègrent sa personnalité.

Enfin, pour la religion orthodoxe, *l'embryon est une âme vivante*. Selon la foi chrétienne orthodoxe, l'âme est plus importante que le corps, la vie après la mort plus vraie que la vie présente.

L'Eglise orthodoxe connaît cependant des assouplissements et, par exemple, l'avortement est possible dans des circonstances exceptionnelles. En revanche, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire n'est pas admis.

## B. La protection de l'embryon humain en droit français

### 1.1 L'embryon *in utero*

L'enfant est considéré comme un sujet de droit à compter du jour de sa naissance. Mais il est possible de déroger à cette règle, par la maxime qui remonte au droit romain : un enfant simplement

conçu pourra être réputé né à chaque fois que son intérêt l'exige. Il s'agit d'une fiction de naissance destinée à ne pas exclure l'enfant à naître de la succession paternelle, lorsque son père est décédé avant la naissance. Cette règle a été érigée en principe général du droit par la Cour de cassation en 1985.

Cela dit, ni la conception, ni la naissance ne suffisent à l'acquisition de la personnalité juridique : l'enfant ne peut en effet acquérir ces droits qu'à la condition d'être né vivant et viable. En effet, un certain nombre de dispositions du Code civil subordonnent à la viabilité, la capacité de succéder, de recevoir des libéralités ou bien encore la recevabilité des actions relatives à la filiation. "L'enfant à naître" peut donc acquérir des droits dès la conception. Il s'agit ici essentiellement de droits patrimoniaux.

La viabilité est généralement définie comme l'aptitude à la vie. Il faut à l'enfant une maturité suffisante pour lui permettre de vivre. Ce critère repose sur l'appréciation du degré de formation des organes à la naissance.

Autrefois, la référence était la durée de gestation, la maturité étant atteinte si celle-ci avait duré au moins 180 jours.

La maturité, aujourd'hui, en raison des progrès de la médecine (qui permettent de maintenir en vie des enfants prématurés de moins de 6 mois), est davantage appréciée sur des critères médicaux objectifs, tels que la dimension de la tête, l'ossification, la taille et le poids du nouveau-né.

Le second critère de la viabilité est fondé sur la conformation de l'enfant. Est ainsi considéré

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

comme viable celui qui dispose à la naissance des "organes essentiels à son existence".

En ce qui concerne les lois de bioéthique, celles-ci n'ont pas souhaité définir un "statut" de l'embryon. Cette position du législateur est constante. L'article 16 du Code civil, dans sa rédaction issue de la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au "respect du corps humain" dispose, en effet, que : "la loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et **garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie**".

Les lois de bioéthique ont cependant entendu soustraire l'embryon humain *in vitro* à un certain nombre de pratiques et posent des limites à son utilisation. Elles le font au cas par cas, en fonction de l'état des techniques et des intérêts en présence.

### 1.2 L'embryon *in vitro* et les principes posés par les lois de bioéthique du 29 juillet 1994

#### 1.2.1 L'absence de statut explicite

Le législateur de 1994 ne s'est pas prononcé sur la nature de l'embryon. Il a, néanmoins, refusé toute "réification" de l'embryon en l'entourant d'un certain nombre de règles protectrices.

Outre le fait qu'un consensus semblait difficile, il s'est également agi d'éviter qu'une reconnaissance juridique explicite de l'embryon ne remette en cause la loi du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse.

Les lois de bioéthique ont permis de fixer un cadre à la pratique et de poser un certain nombre de limites. D'une part, elles affirment des principes généraux de protection de la personne humaine. D'autre part, elles posent les règles d'organisation des activités d'Assistance Médicale à la Procréation, des diagnostics prénatal et préimplantatoire (DPN, DPI), des greffes d'organes et d'utilisation des éléments et produits du corps humain. Le législateur s'est attaché à trouver un juste équilibre entre la nécessité de garantir le respect de la dignité de l'être humain face aux progrès scientifiques et la liberté de la recherche dont les applications sont utiles à la santé humaine.

La protection de l'embryon humain est assurée, notamment, par l'article 16 du Code civil qui dispose que "la loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie". L'article 16 du Code civil reprend, sous une forme qui semble plus protectrice par l'emploi des termes "sa vie" au lieu des termes "la vie" contenus dans la loi du 17 janvier 1975, le principe du respect de l'être humain dès le commencement de sa vie. Cependant, il convient de noter que le Conseil constitutionnel, dans sa décision du 27 juillet 1994, a sensiblement relativisé la portée de cette règle. En effet, répondant au grief concernant les dispositions de la loi qui autorisent la destruction d'embryons conçus avant sa promulgation, il a indiqué que le législateur avait "estimé que le principe du respect de tout être humain dès le commencement de sa vie n'était pas applicable aux embryons *in vitro*" et a jugé que ce choix relevait du pouvoir d'appréciation du législateur.

## Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

Si le législateur ne s'est pas prononcé sur le statut de l'embryon humain, il l'a néanmoins entouré d'un certain nombre de règles protectrices.

### 1.2.2 Les limites posées à l'utilisation de l'embryon *in vitro*

La technique de la fécondation *in vitro* imposant la stimulation ovarienne, il n'est pas rare d'obtenir plusieurs embryons, qui peuvent être congelés afin de permettre une grossesse future. Les parents porteurs du "projet parental" décident de la création et de la conservation de leurs embryons.

La loi n°94-654 du 29 juillet 1994 prévoit que la création *in vitro* d'un embryon ne peut avoir d'autre finalité que l'Assistance Médicale à la Procréation. Est donc interdite la conception d'embryons dans un but commercial ou d'expérimentation.

En ce qui concerne **la création des embryons *in vitro***, un embryon ne peut être conçu qu'avec des gamètes provenant d'au moins un des membres du couple demandeur. Aucune fécondation *in vitro* ne peut donc être réalisée à partir d'un double don de gamète. Lorsque cette obligation ne peut être remplie, le couple demandeur doit recourir à la procédure d'accueil d'un embryon surnuméraire issu d'un autre couple qui exerce un don.

Le législateur laisse aux parents le choix de décider du sort des embryons. Le couple décide librement de la date de la mise en œuvre de son "projet parental". Un délai de cinq ans est toutefois imposé par la loi. Le couple est tenu d'informer annuellement l'établissement du maintien

de sa demande parentale pendant les cinq années durant lesquelles les embryons peuvent être conservés.

Lorsque disparaît le projet parental du couple générateur, les embryons peuvent faire l'objet d'un don. Cette possibilité ne peut s'exercer qu'à titre exceptionnel, et le don est subordonné à la double condition d'anonymat et de gratuité.

Enfin, les embryons *in vitro* qui ne font l'objet d'aucune demande parentale peuvent être détruits, si leur accueil est impossible et si la durée de leur conservation est au moins égale à cinq ans.

Le législateur a également posé des limites quant aux expérimentations sur les embryons *in vitro* et a organisé strictement les conditions du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

Effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, le **Diagnostic Génétique Préimplantatoire** a pour objet de déceler les risques de transmission, à un enfant, d'une maladie génétique grave, incurable au moment du diagnostic et préalablement identifiée chez l'un des parents.

Cette pratique peut ainsi présenter un danger potentiel de sélection des embryons au regard de leurs caractéristiques génétiques.

C'est pourquoi la loi n°94-653 du 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain, interdit formellement "toute pratique eugénique tendant à la sélection des personnes" (article 16-4 alinéa 2 du Code civil). Et le Diagnostic Génétique Préimplantatoire n'est autorisé qu'à titre exceptionnel et selon des conditions strictes.

## 1 Le statut de l'embryon humain : une question insoluble ?

La congélation de l'embryon *in vitro* a renouvelé le débat sur l'expérimentation.

La loi interdit la création d'embryons à des fins d'expérimentation. Elle interdit également "toute expérimentation sur l'embryon".

Cette interdiction connaît cependant une exception puisque la loi précise actuellement, avant sa révision, qu'"à titre exceptionnel l'homme et la femme formant le couple peuvent accepter que soient menées des études sur leurs embryons". Ces études doivent avoir une finalité médicale et ne doivent pas porter atteinte à l'embryon.

Ainsi, lorsque l'on évoque l'embryon, se pose inévitablement la question de la recherche sur l'embryon humain. Cette question est au cœur du débat concernant la révision des lois de bioéthique.

# 2 La recherche sur l'embryon humain

Les lois de bioéthique, telles qu'actuellement rédigées, interdisent toute recherche sur les embryons. Seules des études sont autorisées exceptionnellement et dans des conditions très strictes.

## A. Le statut éthique de la recherche sur l'embryon humain

Il existe deux principaux courants éthiques différents.

**L'un considère** l'ovule humain fécondé comme doit l'être une personne humaine dont l'intégrité et la vie doivent faire l'objet d'une protection totale. Dans ce cas, la seule recherche éthiquement acceptable est la recherche thérapeutique, représentant un bénéfice direct pour l'embryon considéré.

**L'autre courant considère** l'ovule fécondé, bien qu'incontestablement humain et bénéficiant donc du droit au respect, comme n'étant pas encore une personne humaine ; aussi n'y seraient pas attachés les mêmes droits et la même protection qu'un nouveau-né.

Dans ce cas, certains types de recherches à finalité non thérapeutique sur l'embryon seraient éthiquement acceptables, dans un cadre strict, à l'exclusion de toute implantation *in utero* et donc interdisant tout développement ultérieur.

Ce courant considère que les droits de la personne humaine s'acquièrent progressivement tout au long du développement de l'embryon.

C'est dans ce cadre qu'un certain nombre de pays a choisi un délai de 14 jours après la fécondation comme limite à l'expérimentation. Il s'agit, en effet, de la fin de l'étape qualifiée par certains de "pré-embryonnaire". C'est l'étape où l'embryon, après implantation, se développe pour donner le fœtus. C'est le stade qui prélude à l'apparition des "crêtes" neurales, premières ébauches des tissus nerveux.

## B. Vers une autorisation de la recherche sur l'embryon humain?

### 2.1 La recherche sur l'embryon humain dans les lois de bioéthique en 1994

Les études sur l'embryon *in vitro* relèvent de l'article L 2151-3 du Code de la santé publique, alors que les études et expérimentations sur l'embryon *in utero* relèvent de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

L'article L 2151-3 du Code de la santé publique interdit toute expérimentation. Seules des études peuvent être menées à titre exceptionnel, après consentement écrit du couple. Elles doivent avoir une finalité médicale et ne peuvent porter atteinte à l'embryon. Elles ne peuvent être entreprises qu'après avis conforme de la Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal (CNMBRDP). La conception *in vitro* d'embryons humains à des fins de recherche est également interdite.

Le législateur a donc établi une distinction entre **l'expérimentation**, qui est interdite parce qu'elle peut porter atteinte à l'intégrité de l'embryon, et **l'étude**, qui est une notion dont le contenu peut paraître vague.

En effet, s'agit-il d'une simple observation et, dans ce cas, on peut se poser la question de son efficacité pour les progrès scientifiques, ou s'agit-il d'une investigation ? Se pose alors la question de l'innocuité du prélèvement de cellules pour l'intégrité de l'embryon.

Le décret n° 97-613 du 27 mai 1997, pris en application de l'article L 2151-3 du Code de la santé publique, précise la finalité médicale d'une étude sur des embryons *in vitro*. Elle ne peut être entreprise que si elle poursuit l'une des finalités suivantes :

- présenter un avantage direct pour l'embryon concerné, notamment en vue d'accroître les chances de réussite de son implantation ;
- contribuer à l'amélioration des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation, notam-

ment pour le développement des connaissances sur la physiologie et la pathologie de la reproduction humaine.

Ce décret précise également qu'aucune étude ne peut être entreprise si elle a pour objet, ou risque d'avoir pour effet, la modification du patrimoine génétique de l'embryon ou est susceptible d'altérer ses capacités de développement.

Les nouveaux développements de la science, de nouvelles perspectives thérapeutiques, relancent aujourd'hui le débat sur l'interdiction de la recherche sur l'embryon humain. En effet, par exemple, les recherches actuelles sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires ouvrent des espoirs thérapeutiques importants pour de nombreuses maladies, mais également pour une meilleure compréhension des mécanismes de développement de certains cancers.

Ainsi, la question de l'autorisation de la recherche sur l'embryon humain *in vitro* fait l'objet d'un long travail de réflexion :

- **Le Comité Consultatif National d'Éthique**, dans son avis du 11 mars 1997, a indiqué que "compte tenu des importantes perspectives dans les recherches thérapeutiques ouvertes par l'établissement de lignées de cellules souches à partir de blastocystes humains obtenus par fécondation *in vitro* et cultivés *in vitro*, des dispositions nouvelles prises dans le cadre de la révision de la loi devraient permettre de modifier l'interdiction résultant de l'article L 152-8 du Code de la santé publique (*ndlr* désormais article L 2151-3 csp). Dans ce but, seuls pourraient être utilisés à des fins de

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

recherches les embryons congelés provenant de dons des couples qui, par consentement écrit, ont abandonné leur projet parental et décidé de l'arrêt de la conservation”.

- **L'Académie de Médecine** s'est également prononcée par un avis du 23 juin 1998 en indiquant que “il apparaît nécessaire de reconnaître que pour l'embryon, comme tout autre âge de la vie, la recherche sur le processus de fécondation, de cryoconservation et d'implantation de l'embryon est un devoir médical. C'est une condition nécessaire à l'amélioration des thérapeutiques. La recherche sur l'animal est certes utile mais, du fait des spécificités de l'embryon humain, elle ne peut dispenser d'une recherche sur des embryons humains. Comme pour le sujet adulte, cette recherche doit ne plus être limitée au seul bénéfice direct, mais être possible dans une finalité de bénéfice indirect...”.

- **La Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal** s'est également prononcée en faveur de l'autorisation des recherches sur l'embryon “sans transfert de l'embryon et à partir des embryons ne faisant pas l'objet d'un projet parental ou d'accueil. Ces recherches, autorisées après avis de la Commission, ne présentent pas de bénéfice direct pour l'embryon et ne peuvent modifier son patrimoine génétique... Il faudra encadrer au maximum la possibilité de recherche sur l'embryon...”.

- **La Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme** précisait, dans un avis du 2 juillet 1999, que “la nécessité de

mettre au point les thérapeutiques embryonnaires (et fœtales) requiert des expérimentations”. Elle considère ainsi “que les études devraient être autorisées dans le cas où la recherche se justifierait par une finalité médicale et éthiquement défendable...” Elle “estime que de telles études devraient être conduites sur des embryons surnuméraires qui ne répondent plus à un projet parental et n'ont pas fait l'objet d'un don à un couple stérile, soit sur des embryons excédentaires congelés, non réclamés au terme du délai légal de cryoconservation...” Elle “estime toutefois que des dispositions devraient être prises pour encadrer les études et recherches afin d'éviter toute dérive...”.

- A son tour **le Conseil d'Etat** s'est prononcé dans une étude du 25 novembre 1999, “Les lois de bioéthique : cinq ans après”, en proposant d'autoriser, sous condition d'un strict encadrement, les recherches sur l'embryon *in vitro*.

- Enfin, en juin 2001, **la Mission d'information commune préparatoire au projet de loi de révision des “lois de bioéthique”** de juillet 1994 **de l'Assemblée nationale** a également examiné la question dans un rapport intitulé : “Réviser les lois bioéthiques : quel encadrement pour une recherche et des pratiques médicales maîtrisées ?”. Ce rapport s'est prononcé en faveur d'une recherche sur l'embryon humain strictement encadrée.

En raison de l'importance et de la rapidité des progrès médicaux et scientifiques, la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 a prévu sa révision au terme de cinq années d'application.

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

### 2.2 La révision des lois de bioéthique et la recherche sur l'embryon humain

A l'occasion de la révision des lois de bioéthique, la question de la recherche sur l'embryon humain est de nouveau soulevée. Le sort des embryons surnuméraires issus d'une fécondation *in vitro* non réimplantés *in utero*, notamment, n'avait pas été précisé.

#### - La recherche sur l'embryon dans le projet de loi (initial) relatif à la révision des lois de bioéthique

Les recherches sur l'embryon humain y sont autorisées dans des conditions strictement définies. Des recherches peuvent être menées sur les tissus ou cellules, embryonnaires ou fœtales, issus d'une interruption de grossesse. Ce projet de loi réaffirme que "la conception *in vitro* d'embryons humains à des fins de recherche est interdite". La recherche sur l'embryon humain est organisée comme suit : "aucune recherche ne peut être menée sur l'embryon humain si elle n'a pas une fin médicale ou si, ayant cette fin, elle peut être poursuivie par une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques.

Une recherche ne peut être conduite que sur les embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental. Elle ne peut être effectuée, après un délai de réflexion, qu'avec le consentement écrit préalable des deux membres du couple dont ils sont issus ou du membre survivant de ce couple, informés des

possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés.

Cette recherche ne peut être entreprise que si son protocole a fait l'objet d'une autorisation par les ministres chargés de la Santé et de la Recherche après avis de l'Agence de la Procréation, de l'Embryologie et de la Génétique Humaines. La décision d'autorisation est prise en fonction de la pertinence scientifique du projet de recherche, de ses conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique...".

#### - La recherche sur l'embryon à l'issue des votes en première lecture

Le Sénat a adopté le 30 janvier 2003, en première lecture, le projet de loi de bioéthique par 196 voix contre 107 et 12 abstentions. Le texte adopté par l'Assemblée nationale, en janvier 2002, lors de la précédente législature, a été remanié. Il sera soumis prochainement en deuxième lecture à l'Assemblée nationale.

Le texte adopté par le Sénat interdit explicitement le clonage reproductif humain (ce point est examiné plus loin). L'actualité récente a, en effet, démontré l'urgence et la nécessité de telles dispositions.

Le Sénat, contrairement à ce qui avait été voté à l'Assemblée nationale, a réaffirmé le principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon humain. A titre exceptionnel, des études ne portant pas atteinte à l'embryon peuvent être autorisées par le couple. C'est seulement à titre

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

déroatoire, et pour une période limitée à cinq ans, que le texte autorise les recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

Ces recherches doivent être "susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs" et doivent "ne pas pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques". Elles ne "peuvent être conduites que sur les embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental". Elles ne peuvent être entreprises qu'après un délai de réflexion de trois mois et être consenties par écrit. Tout embryon ayant fait l'objet d'une recherche ne peut en aucun cas être transféré à des fins de gestation.

Tout protocole de recherche sur l'embryon humain doit faire l'objet d'une autorisation par l'Agence de la Biomédecine, nouvellement créée. Cette Agence regroupera l'Agence de la Procréation, de l'Embryologie et de la Génétique Humaines qu'avait créé le projet de loi initial et l'Etablissement Français des Greffes (EFG).

Ainsi, la finalité de la recherche est précisément encadrée. D'autre part, des garanties sont apportées aux couples qui consentent au don d'embryons : le ou les embryon(s) ne doivent plus faire l'objet d'un projet parental et les deux membres du couple, dûment informés, doivent donner leur consentement par écrit.

Le texte interdit, en outre, la création *in vitro* d'embryons ou la constitution par clonage à des fins de recherche de même qu'à des fins commer-

ciales ou industrielles.

Il supprime la possibilité, ouverte par l'Assemblée nationale, d'évaluation des nouvelles techniques d'Assistance Médicale à la Procréation préalablement à leur mise en œuvre. Il a, en effet, été considéré que cette disposition autorisait indirectement la création d'embryons aux fins de recherche, par ailleurs interdite. Le Sénat a également supprimé la possibilité ouverte par l'Assemblée nationale du transfert d'embryon *post mortem*.

## C. La diversité des législations nationales des pays de l'Union européenne

La diversité des lois existantes se reflète dans la **définition même de l'embryon**.

Dans la plupart des pays de l'Union européenne, il n'existe aucune définition de l'embryon humain (Belgique, Danemark, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Suède).

La législation autrichienne ne définit pas l'embryon, mais évoque la notion de "cellules aptes au développement", pour désigner les ovules fécondés et les cellules qui en sont issues.

En Allemagne, la loi définit l'embryon comme "un ovule humain fécondé pouvant se développer, à partir de la fusion des pronucléi".

En Espagne, la loi distingue le pré-embryon, l'embryon issu du processus de formation d'organes

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

qui se poursuit pendant environ deux mois et demi, et le fœtus (à partir de deux mois et demi).

La législation britannique, quant à elle, entend par embryon, "un embryon vivant résultant d'une fécondation complète (un zygote bi-cellulaire est formé), ce qui inclut l'ovule en cours de fécondation".

Dix des Etats de l'Union européenne disposent d'une législation sur **la recherche sur l'embryon humain**. Il s'agit de lois spécifiques concernant l'embryon pour l'Allemagne (loi fédérale relative à la protection de l'embryon du 13 décembre 1990), l'Espagne (loi n°42 du 28 décembre 1988, relative aux dons et à l'utilisation d'embryons et de fœtus humains, ainsi que de leurs cellules, tissus et organes et loi n° 35 du 22 novembre 1988, relative aux techniques de reproduction assistée) et la Belgique (loi sur la recherche sur les embryons adoptée le 3 avril 2003). La Finlande s'est dotée d'une loi spécifique sur la recherche médicale (loi de 1999).

Quant aux six autres Etats, il s'agit de lois plus générales relatives à l'Assistance Médicale à la Procréation et couvrant la recherche sur l'embryon. C'est le cas du Royaume-Uni (loi de 1990 sur la fécondation humaine et l'embryologie), de l'Autriche (loi de 1992 relative à la médecine reproductive), du Danemark (loi de 1997 relative à la procréation artificielle liée à des traitements et diagnostics médicaux et à la recherche médicale), de la France (lois de bioéthique du 29 juillet 1994), de la Suède (loi de 1988 sur la fécondation *in vitro* et loi de 1991 sur les mesures à adopter en matière de recherche ou

de traitement à l'aide d'ovules humains fécondés), des Pays-Bas (loi du 1<sup>er</sup> septembre 2002 relative à l'utilisation des gamètes et embryons humains).

Quatre Etats sont sur le point de se doter d'une législation pour réglementer l'Assistance Médicale à la Procréation (Italie, Luxembourg, Portugal) ou les expérimentations médicales (Finlande).

La Grèce et l'Irlande ne disposent d'aucune loi. Toutefois, l'Irlande interdit implicitement la recherche sur l'embryon humain en vertu de dispositions constitutionnelles. En effet, l'article 40 paragraphe 3 de la Constitution consacre le droit à la vie de l'enfant à naître, considéré comme égal à celui de la mère. Quant à la Grèce, le domaine est couvert par une déclaration du Conseil général pour la Santé de 1988. La recherche sur l'embryon humain y est autorisée sous certaines conditions : dans un délai de 14 jours à partir de la conception et après acceptation d'un comité d'éthique. Par ailleurs, un projet de loi relatif à la reproduction assistée a été présenté au Parlement en 2002, qui prévoit d'autoriser la recherche sur les embryons *in vitro* surnuméraires.

Les recherches sur l'embryon humain sont interdites en Allemagne et en Autriche. En Allemagne, la loi du 13 décembre 1990 considère comme un délit la fécondation d'un ovule à d'autres fins que sa réimplantation *in utero*, de même que le fait de féconder plus d'ovules qu'il n'est possible d'en réimplanter. En Autriche, la loi de 1992, relative à la médecine de la reproduction, n'autorise la création d'embryons qu'à

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

des fins de procréation.

En France, les lois de bioéthique du 29 juillet 1994, en cours de révision, interdisent la recherche sur l'embryon. Le projet de révision des lois de bioéthique prévoit toujours une interdiction de principe, mais les autorise par dérogation pour une durée de cinq ans sous de strictes conditions.

Au Danemark, Espagne, Royaume-Uni, Suède et Finlande, la loi autorise la recherche sur l'embryon sous certaines conditions très strictes, dans un délai de 14 jours après la fécondation. Dans tous les cas, les géniteurs doivent avoir consenti à la recherche sur leurs embryons. Les Pays-Bas autorisent également la recherche sur l'embryon humain. Enfin, la Belgique vient d'adopter une loi qui autorise, sous certaines conditions, la recherche sur l'embryon *in vitro* de moins de 14 jours. La constitution d'embryons *in vitro* à des fins de recherche est interdite, sauf si les objectifs de la recherche ne peuvent être atteints par la recherche sur les embryons surnuméraires.

La loi danoise pose le principe général de l'interdiction de la recherche sur l'embryon humain. Cependant, elle l'autorise sur les seuls embryons *in vitro* surnuméraires (le don d'embryon est interdit) ou sur des embryons prélevés, après accord d'une commission régionale d'éthique et uniquement dans le but d'améliorer, d'une part, les techniques de procréation médicalement assistée et, d'autre part, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire. La constitution d'embryons aux fins de recherche est interdite.

En Espagne, les finalités de la recherche diffèrent selon qu'elle est réalisée sur l'embryon (dans un délai de 14 jours) viable, non viable ou mort. La recherche sur l'embryon viable doit avoir une finalité diagnostique, thérapeutique ou préventive et ne doit pas altérer le patrimoine génétique. La recherche à des fins purement scientifiques n'est autorisée que sur des embryons non viables, uniquement dans des domaines strictement définis (ex. : amélioration des techniques de procréation médicalement assistée et de conservation des embryons, fertilité, contraception) et à condition de ne pouvoir être réalisée sur des animaux. Par ailleurs, le "pré-embryon" non viable peut être utilisé à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. L'embryon mort peut être utilisé à des fins scientifiques, diagnostiques ou thérapeutiques, sous réserve qu'il ne provienne pas d'un avortement volontaire.

En Grande-Bretagne, la recherche doit être autorisée par la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). Les seuls objectifs que la recherche peut avoir sont strictement définis par la loi. Celle-ci doit promouvoir l'amélioration des techniques de traitement de stérilité, améliorer les connaissances sur les causes des maladies congénitales et des avortements, améliorer les techniques de contraception, développer des méthodes pour identifier les gènes ou chromosomes anormaux avant l'implantation *in utero*. La loi prévoit toutefois qu'une réglementation ultérieure puisse élargir éventuellement l'éventail des objectifs légalement admis. Enfin, la Grande-Bretagne est le seul pays qui autorise la création d'embryons *in vitro* aux seules fins de recherche, après autorisation de la HFEA.

# 2

## La recherche sur l'embryon humain

La Suède autorise la recherche sur l'embryon humain *in vitro* qui doit être détruit au-delà d'un délai de 14 jours après la fécondation. Elle doit avoir pour but d'améliorer les connaissances sur les facteurs du développement embryonnaire et d'améliorer les techniques de fécondation *in vitro*.

La Finlande autorise la recherche sur l'embryon qui ne peut être menée que par des agences autorisées par l'autorité nationale des affaires médicales et juridiques. Elle interdit la création d'embryons dans le seul but d'effectuer une recherche.

Les Pays-Bas autorisent l'utilisation d'embryons surnuméraires pour la recherche sous réserve que les protocoles soient approuvés par une commission centrale de recherche sur les sujets humains. La recherche doit conduire à de nouveaux développements dans le domaine de la science et ne doit pas pouvoir être menée par une autre méthode. La création d'embryons aux seules fins de recherche est interdite.

Malgré ces différentes approches juridiques, il est possible d'observer que les législations en vigueur au sein de l'Union européenne comportent un certain nombre de principes communs :

- la durée pendant laquelle des embryons humains peuvent être utilisés - y compris pour les activités de recherches - ne peut dépasser le quatorzième jour à compter de la fécondation ;
- la modification génétique d'embryons est interdite ;
- il est interdit de modifier les cellules germinales ;

- la création d'hybrides mi-humains, mi-animaux est interdite ;
- l'implantation *in utero* d'embryons préalablement utilisés pour la recherche est interdite ;
- le consentement des couples dont les gamètes ont servi à créer un embryon est exigé avant toute utilisation possible de celui-ci pour la recherche.

# 3 Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

La technique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été rendue possible grâce aux méthodes de fécondation *in vitro*, de micromanipulation et de génétique moléculaire.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a pour objet de poser un diagnostic précoce de maladie génétique, sur un embryon humain isolé du sein maternel, en vue d'éclairer une décision de transfert *in utero*.

Il concerne ainsi les couples ayant un risque de transmettre à leur descendance une maladie génétique grave. En effet, certaines mutations génétiques ou anomalies chromosomiques peuvent, grâce à cette méthode, être détectées.

La loi 94-654 du 29 juillet 1994 distingue très nettement le diagnostic prénatal du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter une affection particulièrement grave chez l'embryon ou le fœtus *in utero*. Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire concerne, en revanche, l'embryon *in vitro*. La loi le définit

comme étant le "diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*".

La première application réussie, sur l'embryon humain, de cette technique date de 1989, effectuée par le Docteur Alan Handyside et son équipe à l'hôpital Hammersmith de Londres, pour détermination du sexe d'embryons en raison de maladies liées à l'X.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est, encore aujourd'hui, considéré n'en être qu'à un stade expérimental, en particulier pour la France, où il a été mis en application tardivement. En effet, le décret précisant les conditions de réalisation de ce diagnostic n'est paru que le 24 mars 1998, et les arrêtés portant autorisation des centres ne sont parus que le 20 juillet 1999 et le 7 janvier 2000.

Seuls trois centres (à Paris, Strasbourg et Montpellier) ont obtenu un agrément à ce jour. Dans ces trois centres, entre novembre 1999 et décembre 2000, 260 dossiers ont été ouverts. D'après la communication faite par le Professeur René Frydman devant l'Académie de Médecine le 14 mai 2002, entre janvier 2000 et juillet 2001, sur les 230 couples reçus par l'équipe parisienne de l'Hôpital Antoine Béclère (Clamart), 136 couples ont été acceptés.

Au cours de cette période, 59 femmes ont bénéficié de cette technique et 127 embryons ont été transférés. Au total, 16 enfants sont nés, 4 de grossesses gémellaires et 8 de grossesses simples. Dans 13 cas, tous les embryons créés par fécondation *in vitro* étant atteints de la

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

maladie recherchée, ils ont été supprimés et il n'y a donc pas eu de grossesse.

Les 3 centres français se sont associés pour créer un groupe de travail et d'étude, le GET-DPI. Il s'agit, par ce biais, de partager la mise au point de nouveaux diagnostics, d'organiser un suivi commun de la pratique, de créer un registre faisant état des indications du DPI et d'organiser des rencontres régulières.

### A. Les aspects techniques du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire implique, tout d'abord, l'obtention du matériel embryonnaire, puis, la réalisation du diagnostic.

#### 3.1 L'obtention de l'embryon humain

Les embryons peuvent être obtenus, soit par la technique de la fécondation *in vitro* classique, soit plus récemment, par micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection).

Après le recueil des gamètes de l'homme et de la femme, ceux-ci sont mis en contact dans un milieu de culture approprié pendant environ quarante-huit heures. Pour augmenter les chances de fusion, plusieurs ovocytes sont utilisés, grâce à des stimulations ovariennes. C'est

ainsi qu'il est possible d'obtenir des embryons surnuméraires qui seront congelés.

La fécondation *in vitro*, lorsque les embryons ne font pas l'objet d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire, est aussitôt suivie d'un transfert *in utero* de l'embryon ou des embryons ainsi obtenus (en principe trois embryons, mais la tendance est à 2 embryons aujourd'hui). Ce ne sera pas le cas ici puisqu'il doit être procédé, sur ces embryons, au prélèvement du matériel cellulaire en vue de son analyse.

Initialement prévue pour répondre à l'infertilité féminine ou masculine, la fécondation *in vitro*, dans le cadre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, a donc pour objet d'éviter à un couple à risque la transmission à l'enfant d'une maladie génétique grave. Selon la loi, "un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les finalités d'une Assistance Médicale à la Procréation". Et "l'Assistance Médicale à la Procréation a pour objet de remédier à l'infertilité... Elle peut aussi avoir pour objet d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité".

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a donc conduit à un élargissement de l'indication de la fécondation *in vitro* à des couples fertiles qui ont un risque de transmettre une maladie grave.

L'Injection Intra Cytoplasmique d'un Spermatozoïde est une variante de la fécondation *in vitro* qui consiste à injecter un spermatozoïde dans l'ovocyte. L'avantage de cette technique est de pallier une stérilité masculine.

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

### 3.2 Le prélèvement des cellules embryonnaires

En pratique, le diagnostic pour détecter des anomalies monogéniques ou chromosomiques est réalisé sur des cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*. Les principales techniques de prélèvement utilisées à l'heure actuelle sont : la biopsie du blastomère et la biopsie du blastocyste.

Ces deux formes de biopsie se différencient par le stade auquel le matériel cellulaire est prélevé.

Pour la biopsie du blastomère, le diagnostic est réalisé sur une ou deux cellules de l'embryon au stade de six à dix cellules, ce qui correspond au plus tôt au troisième jour après la fécondation.

Pour la biopsie du blastocyste, sont prélevées environ dix cellules d'un embryon au stade de cinq à six jours après la fécondation.

Est également tentée, dans un certain nombre de pays (à l'exclusion de la France), la biopsie du globule polaire de l'ovocyte, appelé diagnostic génétique préconceptionnel, celui-ci est pratiqué sur l'ovocyte au moment où il vient d'être fécondé, avant que les génomes paternel et maternel ne fusionnent. Il concerne ainsi des risques génétiques d'origine maternelle.

#### 3.2.1 La biopsie du blastomère

C'est la méthode privilégiée par la plupart des équipes pratiquant le Diagnostic Génétique Préimplantatoire pour les maladies monogéniques.

Les ovocytes comprenant deux pronuclei sont mis en culture *in vitro* jusqu'à ce qu'ils atteignent le stade de six à dix cellules (au troisième jour après fécondation). Un ou deux blastomères sont alors prélevés sur chaque embryon et analysés (par Polymerase Chain Reaction ou Fluorescent *in situ* Hybridization).

Les embryons sont remis en culture et ceux qui ne sont pas affectés peuvent être transférés à la fin du troisième jour, ainsi, il n'est pas nécessaire de les congeler, ce qui représente un avantage pour les chances de grossesse.

En outre, l'avantage tient également au fait que la plupart des embryons atteignent le stade de six à dix cellules et les blastomères sont encore totipotents. Le prélèvement d'un ou deux blastomères n'affecte donc pas le futur développement des embryons et, contrairement à un stade plus précoce, la masse cellulaire des embryons concernés n'est pas trop réduite par la biopsie.

En revanche, à ce stade, seuls un ou deux blastomères sont disponibles pour l'analyse, et il se peut que, dans certains cas, le blastomère analysé ne soit pas représentatif de l'embryon. La littérature scientifique indique que l'analyse de deux blastomères réduit ce risque.

La biopsie du blastomère était, à l'origine, proposée pour la détection des anomalies liées au sexe. Elle a été, depuis, également étendue aux anomalies monogéniques non liées au sexe.

#### 3.2.2 La biopsie du blastocyste

Cette méthode de prélèvement semble tou-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

jours, à l'heure actuelle, être limitée au stade de la recherche préclinique, sur des embryons humains surnuméraires cultivés *in vitro* au stade de cinq à six jours après la fécondation.

Environ dix cellules peuvent être prélevées, ce qui présente l'avantage d'offrir une plus grande quantité de matériel cellulaire en vue de l'analyse.

Cependant, moins de 50 % des ovocytes normalement fécondés atteignent ce stade *in vitro*. L'embryon, à ce stade, s'est déjà différencié et la masse cellulaire "interne" dont le fœtus est issu pourrait être génétiquement différente des cellules externes.

D'après les quelques données disponibles, cette mise en culture n'est efficace que pour un petit nombre d'embryons. Il en résulte que très peu d'embryons sont disponibles pour le diagnostic et encore moins pour le transfert.

Une fois le matériel cellulaire obtenu, celui-ci est analysé.

### 3.3 L'analyse moléculaire du matériel cellulaire à des fins génétiques

Deux techniques de diagnostic sont principalement utilisées : la technique de l'amplification de l'ADN (PCR), principalement utilisée pour le diagnostic de maladies ou anomalies monogéniques (mutation des gènes) et la technique d'hybridation *in situ* (FISH), utilisée pour le diagnostic d'anomalies chromosomiques (de nombre ou structurelles) et pour la détermination du sexe (mais pour ce

dernier est également utilisée la Polymerase Chain Reaction).

#### 3.3.1 La Polymerase Chain Reaction (PCR)

La Polymerase Chain Reaction permet l'amplification de l'information génétique d'une cellule ; elle est également appelée amplification de l'ADN. Ainsi, l'ADN contenant la mutation responsable de la maladie peut être amplifié *in vitro*.

La première application de la Polymerase Chain Reaction pour le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a eu lieu dans le cadre de la détermination du sexe d'embryons issus de couples à risque de transmettre une maladie liée à l'X (Docteur Alan Handyside, 1989). Ainsi, seuls les embryons de sexe féminin avaient été transférés. Cependant, le diagnostic prénatal classique réalisé ultérieurement a révélé que l'un des fœtus, sur les sept transférés, était de sexe masculin et a ainsi dû être réduit. Il est apparu que cette erreur de diagnostic était probablement due à une erreur d'amplification.

Il en résulte que la détermination du sexe par PCR est désormais largement abandonnée au profit de la méthode d'hybridation *in situ* (FISH). La PCR demeure néanmoins utilisée dans le cadre du diagnostic de maladies monogéniques afin de détecter les mutations, la méthode FISH étant inopérante pour le diagnostic de ce type de maladies.

Par l'amplification d'ADN (PCR), il est possible d'identifier trois types d'embryons : les embryons non porteurs de la mutation, les porteurs hété-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

rozygotes et les homozygotes atteints. Seuls les deux premiers types d'embryons seront alors transférés *in utero*.

### 3.3.2 La méthode d'hybridation *in situ* (FISH)

La méthode d'hybridation *in situ*, de plus en plus utilisée aujourd'hui, repose sur des sondes reconnaissant des fragments d'ADN dans la cellule, qui peuvent être étudiés au microscope. Appliquée au DPI depuis 1994, cette technique a apporté une contribution majeure à son développement.

Cette méthode consiste en l'utilisation de sondes génétiques fluorescentes permettant de reconnaître les chromosomes. Celles-ci produisent des signaux de couleurs différentes en fonction du chromosome testé.

Son avantage, par rapport à la méthode d'amplification d'ADN pour la détermination du sexe, est qu'elle permet la détection simultanée des chromosomes X et Y. Ainsi, non seulement le sexe de l'embryon peut être déterminé, mais il est également possible de détecter une aneuploïdie des chromosomes sexuels ainsi que des chromosomes 13, 16, 18 et 21.

Elle doit aussi permettre de détecter les translocations déséquilibrées sur des embryons dont les parents sont porteurs d'une translocation équilibrée.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, quelque soit la méthode de diagnostic utilisée, est généralement confirmé par un diagnostic prénatal classique au cours de la grossesse.

## B. L'encadrement juridique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

### 3.1 En droit français

Avant la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'Assistance Médicale à la Procréation et au diagnostic prénatal, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire ne faisait l'objet d'aucune réglementation spécifique : il n'était ni autorisé, ni interdit explicitement.

Au plan international, une recommandation du Conseil de l'Europe du 24 septembre 1986 interdisait, notamment, le choix du sexe par manipulation génétique à des fins non thérapeutiques. Cette recommandation précisait, en outre, que "toute intervention sur l'embryon vivant *in utero* ou *in vitro* ou sur le fœtus *in utero* ou à l'extérieur de l'utérus à des fins diagnostiques, autre que celle déjà prévue par la législation nationale, n'est légitime que si elle a pour but le bien-être de l'enfant à naître et de favoriser son développement".

Au plan national, deux avis du Comité Consultatif National d'Éthique, respectivement de 1986, relatif aux recherches sur les embryons humains et leur utilisation à des fins médicales et scientifiques et de 1990, relatif aux recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation, recommandaient un moratoire en raison du caractère

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

expérimental des méthodes et des risques de dérive eugénique liés à l'utilisation du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

Le Comité Consultatif National d'Ethique craignait que ces recherches ne conduisent à de nouvelles indications de la fécondation *in vitro* pour d'autres motifs que la lutte contre l'infécondité. Il craignait également que ne se développent des pratiques à caractère eugénique.

Cependant, le second avis du 18 juillet 1990 avait réservé une possible "porte de sortie" en précisant que "le développement des connaissances, l'ouverture de nouvelles voies pourraient, pendant les prochaines années, modifier l'état actuel. De nouvelles études seraient alors nécessaires qui fixeraient les règles éthiques qui devraient être respectées".

C'est ainsi que les projets de lois de bioéthique ne comportaient aucune disposition relative à la technique de Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Le Sénat a introduit en première lecture une disposition interdisant purement et simplement le Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

Par la suite, il a été jugé opportun de s'interroger sur certaines situations particulières, tout en considérant qu'il convenait de maintenir le principe d'interdiction. Il s'agissait alors d'ouvrir le débat en vue de permettre l'approfondissement de la réflexion.

Au fil des débats parlementaires, la loi l'a finalement autorisé de façon exceptionnelle et selon des conditions très strictes. Le caractère exceptionnel du Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été confirmé par le décret d'application du 24 mars

1998, qui précise les conditions dans lesquelles un tel diagnostic peut désormais être réalisé.

### 3.1.1 La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994

La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'Assistance Médicale à la Procréation et au diagnostic prénatal, autorise le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, à titre exceptionnel et selon des conditions strictes.

La loi définit le Diagnostic Génétique Préimplantatoire comme étant "le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*".

Il est réservé à des couples présentant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire ne peut être réalisé que lorsque a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie transmissible.

Il convient de noter que le projet de loi relatif à la révision des lois de bioéthique qui a été adopté en première lecture par le Sénat en janvier 2003 élargit l'indication du Diagnostic Génétique Préimplantatoire à la possibilité d'effectuer ce diagnostic lorsque a été préalablement et précisément identifiée l'anomalie responsable, chez l'un des parents (seule possibilité prévue jusqu'alors), "ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gra-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

vement invalidante, à révélation tardive et mettant en jeu le pronostic vital". Il s'agit ici, par exemple, de la maladie de Huntington. Cette extension devra être confirmée en deuxième lecture.

Sa réalisation nécessite le consentement écrit des deux membres du couple. Il ne peut être réalisé que dans un établissement autorisé à cet effet après avis de la Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal (ou future Agence de la Biomédecine dans l'actuel projet de révision des lois de bioéthique).

Enfin, il ne peut avoir pour objet que de rechercher l'affection en cause, ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

Le législateur français s'est appuyé sur une formulation générale plutôt que sur une liste exhaustive de maladies ouvrant droit au Diagnostic Génétique Préimplantatoire pour diverses raisons. D'une part, cette solution tient compte de l'évolution scientifique et de la diversité des pathologies. D'autre part, l'approche au "cas par cas" évite la référence à un "modèle de normalité" susceptible de conduire à une stigmatisation des personnes atteintes des anomalies ou maladies génétiques contenues dans la liste.

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

Ce décret d'application précise les conditions dans lesquelles un tel diagnostic peut être réalisé. L'attestation du risque chez le couple demandeur

doit être établie avant la mise en œuvre de la fécondation *in vitro*, après concertation au sein d'un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.

Le couple est informé, dès ce stade, que seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut être recherchée sur l'embryon.

Si l'indication du diagnostic sur l'embryon n'est pas retenue, les motifs en sont précisés par écrit au couple demandeur.

Outre l'indication médicale, le décret impose au couple de remplir les conditions nécessaires à la réalisation d'une Assistance Médicale à la Procréation, c'est-à-dire être composé d'un homme et d'une femme vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans.

Le couple est informé, avant la mise en œuvre de la fécondation *in vitro*, des contraintes médicales et techniques du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, ainsi que de ses différentes phases et du degré de fiabilité des analyses.

C'est également avant la mise en œuvre de l'Assistance Médicale à la Procréation, que le consentement du couple demandeur devra être exprimé par écrit.

Une fois la conception de l'embryon *in vitro*, le praticien responsable du prélèvement n'est admis à procéder à ce prélèvement qu'au vu de l'attestation de l'indication du diagnostic et du consentement du couple. La ou les cellules embryonnaires prélevées sont ensuite trans-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

mises à un praticien responsable de l'analyse génétique. Le médecin responsable du transfert doit remettre au couple les résultats du diagnostic en lui apportant les commentaires nécessaires.

Le décret fixe le régime d'autorisation des activités de diagnostic biologique sur l'embryon *in vitro*, en distinguant, d'une part, l'activité de prélèvement cellulaire, d'autre part, l'activité d'analyse génétique sur la ou les cellules embryonnaires.

### 3.2 Dans les pays de l'Union européenne

Comme pour la recherche sur l'embryon humain, aucune réglementation européenne globale n'existe pour la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Ainsi, certains Etats l'interdisent ou l'autorisent par une loi spécifique ou sont en cours de l'encadrer. Dans d'autres pays, la pratique est autorisée indirectement par une autorité de régulation de la procréation médicalement assistée ou de la recherche sur l'embryon ou encore par une loi sur la recherche médicale.

En novembre 2001, un point de vue négatif sur cette technique a été exprimé, au plan européen, par la Commission temporaire sur la génétique humaine et les autres technologies nouvelles de la médecine moderne dans le rapport Fiori (du nom du député européen, rapporteur) sur les incidences éthiques, juridiques, économiques et sociales de la génétique humaine. Ce rapport n'a pas été adopté par le Parlement européen en décembre 2001.

Dans un cadre européen élargi, il convient de citer la "Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine", établie par le Comité Directeur pour la Bioéthique (C.D.B.I.) du Conseil de l'Europe.

L'article 18 de cette Convention, relatif à la recherche sur l'embryon *in vitro*, interdit la constitution d'embryons humains aux seules fins de recherche, mais il n'interdit pas le Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

La recommandation 1100 du Conseil de l'Europe sur "l'utilisation des embryons et des fœtus humains dans la recherche scientifique" énonce, dans son article 9, B, IV, c, que pourraient être autorisées et même encouragées des recherches visant des fins de diagnostic, notamment prénatal.

L'annexe B à la recommandation 1100 précise, en ce qui concerne les "embryons préimplantatoires vivants", et conformément aux recommandations 934 et 1046, que les recherches *in vitro* sur des embryons viables ne doivent être autorisées que s'il "s'agit de recherches appliquées de caractère diagnostic ou effectuées à des fins préventives ou thérapeutiques" et "si elles n'interviennent pas sur le patrimoine génétique non pathologique de ces embryons".

Enfin, en 1997, un consortium européen du Diagnostic Génétique Préimplantatoire (ESHRE PGD consortium) a été créé au sein de l'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Parmi les objectifs fixés, le premier est de rendre aussi transparente que possible la pratique de cette technique en

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Europe. Les données collectées sont publiées annuellement dans le *Journal of Assistance Reproduction and Genetics*.

### - La Suède, le Danemark et l'Espagne autorisent le D.P.I. par une loi spécifique

La première loi nationale à prévoir le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été la loi espagnole n°35 du 22 novembre 1988 relative aux techniques de procréation médicalement assistée. Celle-ci dispose que "toute intervention *in vitro* sur le pré-embryon visant à des fins diagnostiques ne peut avoir d'autre visée que l'évaluation de sa viabilité ou la détection de maladies héréditaires, dans le but de les traiter si possible, ou de déconseiller le transfert des embryons concernés dans l'utérus en vue d'une procréation". La loi n°42 de 1988 relative à l'utilisation d'embryons et de fœtus humains, interdit toute modification du patrimoine génétique humain non pathologique.

Au Danemark, l'examen génétique d'un œuf fécondé ne peut avoir lieu que dans le cas où il y a un risque connu et considérablement accru que l'enfant soit atteint d'une maladie héréditaire grave (loi n°460 du 10 juin 1997 relative à la procréation artificielle liée à des traitements et diagnostics médicaux et à la recherche médicale, arrêté n°758 du 30 septembre 1997 relatif au rapport sur les traitements en matière de FIV ainsi que sur le DPI).

En Suède, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire ne peut être pratiqué que pour diagnostiquer de "graves maladies héréditaires et progressives qui conduisent à une mort préma-

turée et pour lesquelles il n'y a ni traitement ni possibilité de guérir" (loi n°115 du 14 mars 1991, directives du ministère de la Santé et des Affaires sociales sur le Diagnostic Préimplantatoire de 1995).

### - L'Allemagne, l'Autriche et l'Irlande interdisent le D.P.I. par une loi spécifique

En Allemagne, la législation est beaucoup plus restrictive et bien que la loi ne traite pas spécifiquement du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, certains de ses articles l'interdisent de fait (loi du 13 décembre 1990 relative à la protection des embryons). Seule une sélection des spermatozoïdes (donc avant conception) en vue de protéger l'enfant à naître contre une maladie héréditaire grave est admise. Dans la section traitant de "l'utilisation abusive d'embryons humains", le paragraphe 2.1 sanctionne notamment "quiconque utilise un embryon humain issu d'une procréation extra-corporelle à une autre fin que sa conservation".

Un débat est cependant en cours pour une éventuelle acceptation du Diagnostic Génétique Préimplantatoire réalisé sur des cellules non totipotentes. Certaines organisations professionnelles et des associations sont favorables à une modification de la loi qui permettrait de pratiquer le D.P.I. dans des conditions extrêmement sévères. Les oppositions demeurent toutefois très fortes. Il convient de noter que le comité d'éthique allemand a voté, le 23 janvier 2003, un texte en faveur du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Ce texte prévoit de l'autoriser pour les parents dont les enfants pourraient hériter de leurs maladies génétiques, mais aussi aux couples souffrant de problèmes de fécondité dans le but de réduire le

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

nombre d'ovocytes utilisés pour la fécondation et d'éviter des grossesses multiples.

En Autriche, les interventions thérapeutiques sur l'embryon humain ne peuvent être effectuées que pour le traitement de l'embryon en question. L'article 9(1) de la loi n°275 sur la médecine reproductive de 1992 dispose que "les cellules susceptibles de développement ne peuvent être utilisées à d'autres fins qu'une Assistance Médicale à la Procréation. Elles ne peuvent faire l'objet d'un examen et d'un traitement que dans la mesure où cela est nécessaire, compte tenu de l'état de la science et de la pratique médicales, pour provoquer une grossesse."

En Irlande, le 8<sup>e</sup> amendement (introduit en 1983) à la loi constitutionnelle dispose que "l'Etat reconnaît le droit à la vie de l'enfant à naître et, tout en tenant compte du même droit à la vie de la mère, garantit dans ses lois le respect, et dans la mesure du possible, défend ce droit". Un comité du département de la Santé étudie néanmoins la possibilité d'établir des directives pour la pratique d'Assistance Médicale à la Procréation, qui pourraient inclure le Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

**- Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire dans les pays où il n'existe pas de loi spécifique : Belgique, Finlande, Grèce, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni**

En Belgique, un projet de loi relatif à la protection de l'embryon *in vitro* envisage l'autorisation du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Mais, en attendant, cette technique est régie par la réglementation relative à la génétique humaine.

La technique du D.P.I. n'est pas mentionnée en tant que telle dans la loi finlandaise n°488 de 1999 relative à la recherche médicale, mais il est considéré que, n'étant pas interdite, elle est autorisée à condition, notamment, d'être approuvée par un comité d'éthique et agréée par l'autorité nationale des affaires médico-légales. Une loi sur l'Assistance Médicale à la Procréation en préparation depuis début 2002 devrait autoriser le D.P.I. dans le cadre clinique.

En Italie, un projet de loi voté par les députés en juin 2002 est examiné par le Sénat. Le D.P.I. semble y être interdit.

Aux Pays-Bas, le D.P.I. est considéré comme une procédure de recherche et doit se conformer à la loi sur les recherches médicales sur des sujets humains de 1999. Les projets doivent être approuvés par le comité central de la recherche.

Au Royaume-Uni, la pratique du D.P.I. est admise implicitement par la loi relative à la fécondation et à l'embryologie humaines de 1990. Le développement de méthodes de détection d'anomalies génétiques ou chromosomiques de l'embryon avant son implantation fait partie des objectifs justifiant la recherche sur l'embryon.

## C. Les enjeux éthiques du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire implique la mise en œuvre de techniques de micromanipulations minutieuses. Il existe ainsi une part d'incertitude concernant les diffé-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

rents aspects de la technique particulièrement l'innocuité du prélèvement, mais également la fiabilité du diagnostic. En outre, il soulève un certain nombre d'interrogations éthiques dans la mesure où il peut entraîner le non-transfert *in utero* des embryons.

### 3.1 La sécurité du prélèvement

Les méthodes de prélèvement du matériel embryonnaire ou cellulaire en vue du diagnostic présentent, encore aujourd'hui, un risque éventuel pour l'embryon et son développement.

Le prélèvement de cellules requiert, en effet, une manipulation très délicate et la cellule prélevée pourrait éventuellement être endommagée durant cette procédure.

L'application du Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été précédée d'une phase d'expérimentation animale, ainsi que, pour ce qui concerne les autres pays que la France où la recherche sur l'embryon n'est pas autorisée, d'une phase de recherche sur des embryons humains surnuméraires. Cependant, ces recherches ont surtout été relatives au prélèvement sur le blastomère.

Les recherches ont eu pour objectif de déterminer si le fait de prélever une ou plusieurs cellules sur l'embryon au stade blastomère avait des conséquences néfastes pour l'embryon *in vitro*.

La recherche sur des embryons de souris a

révélé que le prélèvement au stade de huit cellules ne provoquait pas de conséquences néfastes pour leur développement futur.

La recherche utilisant des embryons humains surnuméraires a, quant à elle, indiqué que le prélèvement entraîne un retard dans le clivage des cellules embryonnaires. Néanmoins, l'embryon, après le prélèvement, est généralement apte à se développer en un fœtus mature après l'implantation.

Il semble également que la biopsie du trophoblaste n'aurait pas d'effet néfaste sur l'embryon car les cellules formant l'embryon demeurent "intouchées" dans ce cas.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire nécessitant l'utilisation de la fécondation *in vitro*, ou de l'ICSI, il convient de ne pas exclure les possibles effets de ces techniques sur l'enfant à naître et sur son développement.

A l'heure actuelle, les éventuelles conséquences néfastes qu'ajouterait le Diagnostic Génétique Préimplantatoire ne sont pas encore connues dans la mesure où, d'une part, le nombre d'enfants nés après Diagnostic Génétique Préimplantatoire est trop peu élevé pour en tirer des conclusions définitives, et où, d'autre part, ces enfants sont encore jeunes.

### 3.2 La fiabilité du diagnostic

La possibilité d'un diagnostic erroné ne doit pas être exclue. Il peut s'agir, soit d'un faux positif et dans ce cas l'embryon n'est, à tort, pas

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

transféré *in utero*, soit d'un faux négatif qui conduit à transférer un embryon atteint.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est une méthode de diagnostic complexe car il doit être conduit sur une petite quantité de matériel cellulaire (une ou deux cellules) et il doit être fait dans un laps de temps relativement court (un à deux jours) car le ou les embryons sont remis en culture, dans l'attente d'un transfert *in utero* éventuel.

Les deux principales techniques d'analyses utilisées, on l'a dit, sont :

- la Polymerase Chain Reaction (PCR) pour le diagnostic des anomalies monogéniques ;
- Fluorescent *in situ* Hybridization (FISH) pour le diagnostic d'anomalies chromosomiques (numériques ou structurelles) et pour la détermination du sexe du futur bébé.

Or, ces deux méthodes ne sont pas fiables à 100 %.

En ce qui concerne la PCR, les erreurs peuvent provenir d'un échec dans la procédure d'amplification génique et plus particulièrement dans la non-amplification de l'un, voire des deux allèles d'une cellule (hétérozygote dans ce dernier cas).

Mais l'erreur peut également provenir d'une contamination du matériel cellulaire prélevé, par une cellule de spermatozoïde par exemple. L'ICSI, comme méthode de fécondation, semble, dans ce cas, être un moyen d'éviter ce type de contamination.

En ce qui concerne la méthode FISH, une erreur de diagnostic peut provenir du fait de signaux fluo-

rescents très proches les uns des autres.

En outre, un certain nombre de facteurs biologiques peut conduire à une erreur de diagnostic.

Il s'agit, par exemple, du problème posé par les mosaïques, c'est-à-dire dans les cas où les cellules de l'embryon ont une composition chromosomique différente. Alors, les cellules utilisées pour le diagnostic pourraient ne pas être représentatives de l'embryon.

La "biologie" particulière de l'embryon humain fait que les risques d'erreurs ne sont pas inexistantes. C'est la raison pour laquelle une confirmation par diagnostic prénatal en cours de grossesse est toujours pratiquée.

Ces aspects propres à la sécurité du prélèvement et à la fiabilité du diagnostic ont leur corollaire : **l'information des patients**. Dans la mesure où ces derniers peuvent être amenés à penser que cette technique offre un réel bénéfice, il convient que soient réunies les conditions pour un consentement éclairé.

### 3.3 La question de l'acceptabilité des différentes formes de prélèvement

La question de l'acceptabilité des différents prélèvements découle directement de l'acceptabilité de la procédure invasive à laquelle est soumis l'embryon, manipulation nécessaire au recueil du matériel cellulaire en vue de son analyse.

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

En ce qui concerne le prélèvement du blastocyste, les cellules proviennent d'une partie du blastocyste (le trophoblaste) qui constituera, pour partie, le placenta. Les cellules qui contribuent à la formation de l'embryon demeurent indemnes.

En revanche, le prélèvement du blastomère soulève davantage de questions éthiques. En effet, les cellules de l'embryon à ce stade (le stade du clivage) sont déjà totipotentes. Cela signifie que chacune de ces cellules peut se développer séparément en un nouvel organisme. Il est donc souvent objecté que chaque cellule prélevée pourrait, à elle seule, donner lieu à un nouvel embryon.

### 3.4 Le dilemme éthique relatif au choix sélectif des embryons humains

La plus grande critique à l'égard du Diagnostic Génétique Préimplantatoire est la crainte d'une dérive vers une sélection eugénique des embryons.

L'inquiétude se révèle ici plus forte que pour le diagnostic prénatal car le diagnostic est effectué à un stade plus précoce. Il est pratiqué avant le transfert *in utero* de l'embryon, la grossesse n'étant pas encore engagée. Il est donc très souvent reproché au Diagnostic Génétique Préimplantatoire de faciliter la sélection d'embryons.

La question qui se pose est celle des critères du choix sélectif des embryons. Il convient d'examiner les critères et d'identifier ceux qui posent problème.

En théorie, les embryons sont sélectionnés sur la base de l'existence ou l'absence d'une maladie génétique grave ou d'une anomalie chromosomique, ou par détermination du sexe en vue de prévenir une maladie liée au sexe. Mais en pratique, tout n'est pas aussi simple et plusieurs questions éthiques se posent.

Ainsi, se pose la question du choix sélectif des embryons qui sont seulement porteurs d'une **maladie monogénique récessive autosomale** (par exemple la mucoviscidose). L'embryon n'est pas atteint par la maladie, mais il en est porteur et peut la transmettre à sa descendance. Il faut, dans ce cas, que l'autre parent soit porteur du même gène pour que la maladie s'exprime. Sinon la probabilité que la descendance d'un porteur d'une telle maladie ne la développe est infime puisqu'elle est inférieure à 1 %.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire comporte ici un danger de discrimination. Faut-il sélectionner, lorsque cela est possible, uniquement les embryons homozygotes (c'est-à-dire non porteurs) ou convient-il de ne pas faire de distinction entre les homozygotes et les hétérozygotes (porteurs sains) ?

Cette question se posait déjà avec la pratique du diagnostic prénatal. Elle prend néanmoins ici une autre dimension. Il est, en effet, plutôt peu probable qu'un couple interrompe une grossesse déjà engagée uniquement en raison du fait que le fœtus est porteur d'une telle maladie. Alors que dans le cadre du Diagnostic Génétique Préimplantatoire, écarter un tel embryon peut sembler plus aisé, ceci d'autant plus si des embryons sains ont été obtenus.

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Il convient également de prendre en compte un facteur d'incertitude qui est celui du **taux de pénétrance des allèles**. Par exemple, celui qui cause la maladie de Huntington a une pénétrance de 100 %. L'individu qui est porteur de cet allèle développera la maladie. Mais d'autres affections génétiques ont un taux de pénétrance plus bas. Ainsi un œuf fécondé, génétiquement défectueux, ne générera pas nécessairement de maladie ou d'anomalie dans l'individu.

En ce qui concerne la sélection des embryons pour les **maladies liées au sexe**, le Diagnostic Génétique Préimplantatoire pose un problème d'un autre ordre. On connaît aujourd'hui à peu près 300 maladies récessives liées à l'X.

Les femmes porteuses saines d'un gène défectueux sur le chromosome X transmettent la maladie à leur descendance : les enfants de sexe féminin sont généralement en bonne santé (50 % demeurent porteuses saines), mais 50 % des bébés de sexe masculin seront atteints.

L'objet de l'analyse de la cellule prélevée est donc de déterminer le sexe du futur embryon afin de ne transférer *in utero* que les embryons de sexe féminin. Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire, dans ce cas, peut donc avoir pour conséquence de ne pas transférer des embryons mâles qui pourraient être sains.

La possibilité de sélectionner des embryons en raison de leur sexe pour des raisons de pure convenance personnelle pose également un problème.

Il peut s'agir, par exemple, de familles ayant de

nombreux enfants du même sexe ou encore de couples qui ne désireraient avoir que des garçons ou que des filles. Il est en réalité fort probable que ce type de demande sera très marginal et ce principalement en raison de la lourdeur de la procédure requise par le Diagnostic Génétique Préimplantatoire. De plus, la loi limite strictement et très clairement l'accès au Diagnostic Génétique Préimplantatoire pour des couples ayant un risque de transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité à leur descendance.

Le problème de la possibilité offerte par le Diagnostic Génétique Préimplantatoire de sélectionner les embryons en raison de leur sexe pour convenance personnelle se pose de façon plus accrue pour un certain nombre de pays tels que la Chine ou l'Inde. Dans ces pays, le sexe masculin prime sur le sexe féminin pour des raisons économiques, religieuses ou culturelles. Cela conduit à l'abandon des bébés de sexe féminin ou à l'utilisation abusive de l'avortement ou encore à des infanticides en faveur des garçons.

Mais qu'en serait-il d'une demande de choix du sexe à l'occasion d'un Diagnostic Génétique Préimplantatoire réalisé pour risque de transmission d'une maladie génétique non liée au sexe ?

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire soulève donc le problème de la sélection des embryons avant leur implantation et, par-là même, des **risques de dérives eugéniques**. Le "fantasme de l'enfant parfait" est de plus en plus ancré dans la société actuelle.

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Les possibilités offertes par le Diagnostic Génétique Préimplantatoire semblent illimitées et les craintes concernent également son extension à des maladies mineures ou curables, voire à des caractéristiques physiques.

L'objectif premier du Diagnostic Génétique Préimplantatoire est la prévention d'un certain nombre de maladies graves. Cependant, la limite entre prévention et eugénisme est parfois ténue, surtout dans la mesure où, à l'heure actuelle, en l'absence de possibilités thérapeutiques, le diagnostic d'une maladie génétique ou d'une anomalie chromosomique sur l'embryon conduit à sa destruction.

Il convient donc d'encadrer strictement le Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

En ce qui concerne le risque d'atteinte à la diversité génétique, il existe en réalité une multitude de maladies génétiques. Le fait d'éliminer l'une d'entre elles, si cela est possible un jour, aurait un effet extrêmement limité sur l'ensemble du pool génétique.

### 3.5 La question de l'extension des indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

On voit se développer, dans un certain nombre de pays, depuis quelques années, un nouveau champ d'application du Diagnostic Génétique Préimplantatoire. En effet, les chances de grossesse diminuent avec l'âge et il a été démontré que cela

est dû, en majeure partie, au déclin de la qualité de l'ovocyte. Il en résulte des anomalies chromosomiques et en particulier l'aneuploidie, c'est-à-dire un chromosome en plus ou en moins. La plupart du temps l'embryon se développera pendant quelques jours, mais, soit ne s'implantera pas, soit son développement s'interrompra spontanément aussitôt après l'implantation. Mais si l'anomalie consiste en un chromosome supplémentaire sur les chromosomes 13, 18, 21, X ou Y, il en résultera une grossesse qui ira à son terme, même si le fœtus est mal formé. La plus commune de ces maladies est le syndrome de Down ou trisomie 21.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est proposé par certains centres pour les couples inscrits en fécondation *in vitro* dont la femme est âgée de plus de 38 ans comportant un risque élevé d'anomalies chromosomiques en relation avec son âge. Cette indication n'est toutefois pas autorisée par la loi française.

Cette forme de Diagnostic Génétique Préimplantatoire est également appelée "examen génétique préimplantatoire". Deux objectifs plaident en sa faveur :

- D'une part, il permet le diagnostic d'éventuelles anomalies chromosomiques sur les embryons avant transfert *in utero*. Il a donc un but préventif.

Il soulève néanmoins un problème éthique. Le désir de contrôler la qualité de la descendance a toujours existé, mais les possibilités grandissent avec les progrès de la médecine. Le diagnostic prénatal était, à l'origine, proposé en fonction de

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

facteurs de risques précis. Il a désormais tendance à s'intégrer dans le cadre d'un dépistage de la trisomie 21 qui a été largement étendu, en raison de l'âge de la femme.

Le dilemme éthique qui se pose est donc de savoir s'il est acceptable que le Diagnostic Génétique Préimplantatoire soit proposé aux femmes ayant un risque de transmettre une anomalie chromosomique en raison de leur âge. Il pourrait, en conséquence, devenir un diagnostic de routine pour les femmes d'une tranche d'âge élevée. Des questions se posent alors sur le point de savoir à partir de quel âge il pourrait être proposé pour cette indication, combien et quels chromosomes pourraient être analysés ?

- D'autre part, la tentation est grande de l'élargir à cette indication d'autant plus que le second argument qui plaide en sa faveur tient au fait qu'il augmenterait les chances de succès de la fécondation *in vitro*. En effet, les embryons ayant peu de chance de s'implanter ou dont le développement s'interrompt spontanément après l'implantation, ou encore ceux ayant le risque de donner naissance à un enfant atteint d'une anomalie, ne seraient pas transférés *in utero*.

Cette indication existe déjà dans certains pays, les praticiens français résisteront-ils à la tendance actuelle ?

Ce type de demande a tendance à se développer et leur refus risque de développer une forme de "tourisme médical", comme ce fut le cas, jusqu'à une date relativement récente, pour la pratique du Diagnostic Génétique Préimplan-

tatoire dans la mesure où les arrêtés autorisant les centres en France n'ont été pris qu'en juillet 1999.

Outre ce nouveau champ d'application, il convient de s'interroger sur l'indication du Diagnostic Génétique Préimplantatoire pour certaines maladies, et notamment pour le risque de trisomie 21. Celui-ci est, en effet, à l'origine de l'extension du Diagnostic prénatal et risquerait de généraliser l'utilisation du Diagnostic Génétique Préimplantatoire.

La tentation pourrait être grande, par la suite, de l'élargir à des femmes plus jeunes qui sont en fécondation *in vitro* pour infertilité et pour lesquelles cette forme de Diagnostic Génétique Préimplantatoire augmenterait les chances de succès de la fécondation *in vitro*. L'argument serait alors fondé sur le principe de non-discrimination et de faisabilité. Or, tout ce qui est techniquement possible est-il éthiquement acceptable ?

Cette question se pose pour d'autres types d'indications.

En effet, il convient de rappeler que le Diagnostic Génétique Préimplantatoire est strictement limité au cas où un enfant à venir présente "une forte probabilité d'être atteint d'une maladie génétique".

Or, le débat relatif à un nouveau type d'extension des indications du Diagnostic Génétique Préimplantatoire a été lancé aux Etats-Unis en 2000 au sujet d'une enfant atteinte d'une affection du sang et qui avait pu être sauvée après une greffe de cellules provenant du cordon ombili-

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

cal de son petit frère, né après D.P.I et sélectionné pour sa compatibilité immunologique avec sa sœur. En février 2002, c'est en Angleterre qu'un enfant est né après avoir été conçu et sélectionné pour être donneur compatible avec son frère aîné atteint d'une leucémie très grave. C'est alors qu'en France, des parents d'enfants atteints de ce type de maladie ont fait une demande identique. L'Hôpital Antoine Béchère (Clamart) a ainsi été sollicité à cinq reprises et pour le moment ces demandes ne sont pas recevables du point de vue légal.

Dans ce contexte, le Comité Consultatif National d'Ethique a été saisi le 5 février et le 18 juillet 2001 de la question relative à l'élargissement de l'indication afin d'effectuer dans le cadre de ce diagnostic, pour des familles atteintes de la maladie de Fanconi, un typage HLA permettant le transfert d'un embryon indemne de la maladie et donneur potentiel à l'intention d'un autre enfant malade.

Le CCNE a également été saisi le 27 avril 2001 de la question de la légitimité du recours au Diagnostic Génétique Préimplantatoire lorsqu'un couple dont un membre appartient à une famille atteinte de la maladie de Huntington, souhaite avoir un enfant indemne tout en ne souhaitant pas connaître son propre statut génétique. Il convient de rappeler ici que le DPI ne peut être légalement pratiqué que si la maladie est identifiée chez l'un au moins des membres du couple.

Ces deux saisines posent le problème de l'extension de ce diagnostic dans l'intérêt d'un tiers, et non plus seulement dans l'intérêt de l'enfant à naître.

Le 4 juillet 2002 le CCNE a rendu une décision hésitante qui a notamment soulevé la question de l'instrumentalisation de l'enfant.

Le CCNE n'a pas pu, sur la question de la création d'embryons en vue de leur sélection pour compatibilité HLA, dégager de position consensuelle. Ainsi, pour la majorité de ses membres, "en dépit de la compassion et de la solidarité... une telle instrumentalisation d'un enfant ne semble pas acceptable... Le caractère second du dépistage ne doit jamais, et sous aucun prétexte que ce soit, venir au premier plan. Un enfant ne vient pas au monde pour sa seule compatibilité.

Cependant certains membres du CCNE, par souci de solidarité, estiment impossible de s'opposer au désir des parents de réitérer une procédure de D.P.I. dans le but d'obtenir des embryons à la fois sains et compatibles".

A l'occasion de cet avis le CCNE a indiqué que "si l'extension des indications génétiques du D.P.I. pour l'enfant lui-même ne pose pas de problème juridique ou éthique en soi, elle soulève des questions juridiques et éthiques majeures lorsqu'elle concerne l'intérêt d'un tiers. N'y a-t-il pas alors contradiction avec le principe selon lequel l'enfant doit venir au monde d'abord pour lui-même ?"

Il a précisé que "l'examen attentif des deux cas évoqués conduit le CCNE à souhaiter que ne soit pas remis en cause le principe fondamental sous-jacent à la loi : tout acte ou tout processus médical affectant un embryon, destiné à être implanté doit avoir pour fin première son

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

propre bien et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naître. La loi actuelle n'offre d'ailleurs pas de solution aux deux questions étudiées."

"Le Comité constate que si les deux questions qui lui sont posées sont liées, car toutes deux supposent que soit pris en compte, lors d'un DPI, l'intérêt d'un tiers, elles diffèrent néanmoins très sensiblement dans la mesure où cet intérêt n'est pas du même degré."

"Dans l'hypothèse du test de compatibilité HLA dans le cadre familial de maladie de Fanconi le problème essentiel est celui de la réalité du projet parental et donc du risque d'instrumentalisation de l'enfant."

"Le désir légitime d'enfant n'est pas le droit à l'enfant-objet... La sélection d'un embryon et la mise en route d'un enfant conçu seulement comme un donneur potentiel, et non d'abord pour lui-même, n'est pas pensable au regard des valeurs qu'a toujours défendues le CCNE. En revanche, permettre qu'un enfant désiré représente, de plus, un espoir de guérison pour son aîné, est un objectif acceptable, s'il est second." Cependant, la question qui se pose concerne les modalités du contrôle d'un réel projet parental.

"Dans le cas de la maladie de Huntington, les embryons sont choisis parce qu'ils ne sont pas héritiers d'un chromosome risquant d'être porteur de la mutation. Aucun doute ne pèse sur la réalité du projet parental et la primauté du désir d'enfant. Si l'intérêt même de l'enfant à naître est préservé, plusieurs questions

éthiques se posent cependant."

L'indication du DPI est en voie d'être entendue puisque le projet de loi de bioéthique prévoit de l'ouvrir lorsqu'a été préalablement identifiée l'anomalie chez "l'un des parents ou l'un des ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante à révélation tardive et mettant en jeu le pronostic vital". En revanche, il n'est pas prévu de l'élargir en vue de la sélection d'un embryon pour sa compatibilité HLA avec un enfant déjà atteint d'une maladie. Tout ceci devra être confirmé en deuxième lecture.

Le diagnostic de maladies d'apparition tardive, telles que la maladie d'Alzheimer, pose un problème éthique. En effet, ces maladies n'apparaissant qu'à l'âge adulte, elles permettent donc à l'individu atteint, une vie normale jusque là.

Enfin, l'extension de la connaissance du génome humain comporte également en elle-même le risque de voir les possibilités techniques devenir illimitées.

Le plus grand défi éthique de l'application du Diagnostic Génétique Préimplantatoire dans le futur est sa possible utilisation pour le diagnostic de maladies polygéniques (exemple : les maladies cardiovasculaires, le diabète sucré, le cancer). Le diagnostic s'apparenterait alors à un "**diagnostic de susceptibilité**" dans la mesure où les facteurs génétiques ne sont pas seuls en cause. Des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation ou le mode de vie sont également susceptibles d'influer sur le développement de ces maladies.

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

### 3.6 Les bouleversements engendrés par la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Les progrès réalisés en matière d'Assistance Médicale à la Procréation ont conduit à remettre, pour une large part, la procréation entre les mains des médecins. Le début de la vie fait l'objet d'une mainmise technique grandissante. Cette "technicisation" de la vie n'est pas sans effets. D'une part, elle investit les praticiens de pouvoirs. D'autre part, le chemin est court entre vouloir un enfant et vouloir tel enfant.

Cet idéal de l'enfant en termes du "droit à..." est passé par différentes phases en fonction de l'évolution des techniques : ce fut d'abord le "droit à ne pas avoir d'enfant" ou, le "droit à avoir un enfant au moment choisi", puis le "droit à l'enfant" (un enfant à tout prix) et devient désormais le "droit à tel enfant".

La question est donc celle du pouvoir des médecins et de ses limites, particulièrement par rapport à l'autonomie des couples. Mais, parallèlement, jusqu'où peut aller l'autonomie des couples ?

La médicalisation croissante de la procréation fait se multiplier nombre "d'étiquettes" telles que "grossesse à risque", "femme à risque".

Il y a un risque de voir ce qui est considéré comme "normal" se réduire, alors que ce qui est considéré comme "anormal" se développer.

La distinction risque de ne plus se limiter aux critères de bonne santé ou de maladie, mais de porter sur d'autres caractéristiques.

La banalisation de la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire risque de conduire à conforter un désir de normalisation de la procréation pour des raisons de pure convenance personnelle.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire induit un véritable jugement génétique. Or, la mission des médecins est de soigner. Ayant le choix d'un embryon parmi d'autres, pourquoi ne pas offrir la possibilité de choisir celui qui correspond le mieux au désir des parents ? Et inversement, dans quelle mesure les parents ne pourraient-ils pas arguer de ce droit ?

De plus, les méthodes de diagnostic se perfectionnent alors que les moyens curatifs correspondant n'existent pas toujours. *A fortiori* dans le cadre du D.P.I. puisqu'il doit s'agir de "maladie incurable au moment du diagnostic". Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire place donc les couples dans des situations ambiguës, contraints de faire des choix, parfois même à l'intérieur d'une marge d'incertitude en raison des risques d'erreurs de diagnostic. Parallèlement, le D.P.I. représente un immense espoir pour de nombreux couples qui, parfois, ont même abandonné tout projet de grossesse, soit en raison d'avortements thérapeutiques successifs, soit en raison d'enfants atteints.

**Le conseil génétique** prend ici toute son importance. Il doit être adapté à chaque cas et détaillé quant à la procédure qui se révèle être

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

extrêmement contraignante. Il doit faire preuve de la plus grande transparence possible quant aux risques éventuels, pour la femme en raison de la stimulation ovarienne ; pour les embryons sur lesquels est pratiqué un acte invasif : le prélèvement. Le couple doit aussi être informé de la maladie précise pour laquelle les embryons sont testés. Enfin, il doit être informé de la fiabilité du diagnostic.

En outre, contrairement au colloque singulier qui met face à face le médecin et le patient, le généticien se trouve face à un couple qui s'interroge sur sa descendance. Il s'adresse au couple, mais les familles peuvent se trouver concernées par le diagnostic. Le secret médical cesse donc d'être strictement individuel. Cependant, où doit s'arrêter la nécessaire information ? Il faut concilier le droit de savoir et le droit de ne pas savoir. Il convient de tenir compte des conséquences d'ordre psychologique qui peuvent en découler pour l'équilibre familial.

Le couple doit également être informé du sort des embryons non transférés et des choix possibles. Les embryons sains non transférés sont généralement congelés et le couple est interrogé annuellement, pendant cinq ans, sur un éventuel nouveau projet parental. Si le couple ne désire plus d'enfant, il peut choisir de les détruire, de les donner à un autre couple infertile ou exceptionnellement d'accepter que soient pratiquées sur eux des études (en l'état actuel de la loi) et peut-être prochainement les donner pour la recherche. Toutes ces décisions sont difficiles à prendre et la question difficile à aborder.

Les généticiens risquent très rapidement d'être confrontés à un problème supplémentaire. En

effet, dans un avenir probablement très proche, la recherche sur les embryons pourrait être autorisée, sous de strictes conditions à titre dérogatoire pour une durée limitée. Comment alors aborder ce choix possible ? À considérer le problème posé par le don d'organes, on devine déjà la difficulté du don de l'embryon en vue de la recherche.

En ce qui concerne le sort des embryons atteints, les dispositions législatives sont silencieuses sur ce point, mais il paraît inévitable qu'en pratique ceux-ci seront détruits.

La recherche de la "qualité procréative" explique la place croissante faite à la prévention (diagnostic prénatal - Diagnostic Génétique Préimplantatoire). Survient alors l'interrogation fondamentale : celle de la délimitation entre prévention et eugénisme. Le problème crucial que soulève la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire comme moyen de prévention est que, à l'heure actuelle, la prévention passe par l'élimination des embryons atteints.

L'indication thérapeutique et l'absence de traitement sont deux critères fondamentaux définissant l'accès au Diagnostic Génétique Préimplantatoire. L'ambiguïté de la loi tient pourtant à l'objet préventif et curatif qui lui est assigné. On peut en effet se demander dans quelle mesure le Diagnostic Génétique Préimplantatoire peut avoir pour objet de traiter une maladie dès lors que sa prescription est soumise à la condition de transmission d'une maladie incurable.

La contradiction tient également au fait que le Diagnostic Génétique Préimplantatoire a pour

# 3

## Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

objet la prévention de la maladie recherchée. Or, à l'heure actuelle et dans l'attente d'une éventuelle mise au point de la thérapie génique, la prévention ne peut que passer par la sélection des embryons et l'exclusion du transfert *in utero* des embryons atteints. Ceci n'est pas le but assigné à la prévention.

Quoiqu'il en soit, l'acceptabilité de la pratique du Diagnostic Génétique Préimplantatoire est fondamentalement liée à une détermination claire des conditions définissant le concept d'indication thérapeutique.

Or, sur ce point, la loi peut ne pas paraître absolument claire. En effet, le législateur français a choisi de ne pas opter pour l'établissement d'une liste de maladies donnant accès au Diagnostic Génétique Préimplantatoire. Pourtant, les raisons invoquées sont tout à fait justifiées. Une telle liste risquerait de conduire à une stigmatisation des individus atteints de ces maladies. Elle risquerait de créer implicitement un "modèle de normalité". Cela permet également de tenir compte des avancées scientifiques. Enfin, l'examen au cas par cas évite que ne soit systématisée l'utilisation de cette pratique.

Cependant, la question qui se pose est celle de savoir ce qu'est "une maladie génétique d'une particulière gravité". La notion de gravité paraît vague et subjective. Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire pose ainsi le problème de l'appréciation du seuil de gravité de l'affectation auquel se trouve exposé l'enfant à naître.

La loi répond, en partie, à cette question dans la mesure où est ajoutée comme condition le

critère de l'incurabilité de la maladie, qui doit, en outre, être préalablement et précisément identifiée chez l'un des parents.

En raison de l'accroissement des connaissances scientifiques, il est probable que sera trouvée dans l'avenir une origine génétique à un nombre de plus en plus important de maladies, qu'il soit possible de pratiquer un diagnostic de susceptibilité à certaines maladies ou de diagnostiquer des maladies d'apparition tardive.

Or, le texte reste silencieux sur les critères tenant à la certitude de l'apparition de la maladie ou à la longévité des individus atteints.

La question peut se poser, par exemple, pour certaines formes de cancers qui demeurent incurables mais qui, par ailleurs, sont susceptibles de ne pas se développer et qui peuvent être d'apparition tardive.

Ici encore, le conseil génétique revêt une importance particulière. Celui-ci n'aide pas seulement les couples à prendre leur décision, mais constitue le meilleur moyen de déterminer au cas par cas la notion de gravité, ainsi qu'un certain nombre de critères sur lesquels les textes relatifs au Diagnostic Génétique Préimplantatoire demeurent silencieux.

Enfin, il convient de ne pas oublier que le Diagnostic Génétique Préimplantatoire représente un nouvel espoir de procréation pour un grand nombre de couples. Il leur permet d'envisager un projet parental qui, parfois, avait été abandonné face au risque de transmettre une anomalie ou une maladie génétique.

# 4 Les cellules souches embryonnaires humaines

## A. Généralités

### 4.1 Définitions et différents types de cellules souches

Le terme de "cellule souche" désigne une cellule qui, placée dans un environnement tissulaire approprié, a la capacité de se multiplier pour donner lieu, soit à des cellules identiques à elles-mêmes, soit à un ou plusieurs types spécifiques de cellules différenciées.

Les cellules souches ont deux propriétés : d'une part, elles ont la capacité de proliférer à l'infini, d'autre part, du fait de leur plasticité, elles peuvent constituer plusieurs lignées cellulaires spécialisées.

Une cellule souche peut donc être à l'origine d'une multitude de cellules qui peuvent être de nature très différente : cellules nerveuses, sanguines, osseuses, musculaires, pancréatiques, épidermiques...

Il existe quatre types de cellules souches en fonction de leur capacité de prolifération :

- les cellules souches totipotentes ont la capacité de conduire à la formation de tous les tissus du corps humain, y compris ceux de la lignée germinale. C'est le cas des cellules embryonnaires résultant des premières divisions embryonnaires, jusqu'à deux ou trois jours après la fécondation (au stade de huit cellules). Une seule cellule de l'embryon a alors la possibilité de donner à elle seule un embryon viable.

- au stade suivant, les cellules souches pluripotentes ont la possibilité de se différencier dans tous les tissus, à l'exclusion des cellules de la lignée germinale. Elles ne peuvent jamais donner un individu complet. C'est le cas des cellules embryonnaires de la masse cellulaire interne au stade blastocyste (six jours après fécondation). Les cellules souches pluripotentes, isolées à partir de cellules germinales primitives chez le fœtus, sont appelées cellules germinales embryonnaires (cellules EG). Celles qui sont isolées à partir de la masse cellulaire interne d'un embryon au stade blastocyste sont appelées cellules souches embryonnaires (cellules ES). Ce sont ces dernières qui pourraient être utilisées dans le cadre du transfert de cellule somatique dans un ovocyte énucléé ("clonage thérapeutique"). C'est sur elles que se porte l'intérêt des scientifiques ;

- les cellules souches multipotentes, présentes dans l'organisme adulte, n'ont qu'une capacité limitée de se différencier en plusieurs types de cellules déterminées. Il s'agit, par exemple, des cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse, qui produisent toutes les cellules sanguines ;

- les cellules souches unipotentes ne peuvent pro-

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

duire qu'un seul type de cellule différenciée. Par exemple, la cellule de l'épiderme ne produit que des kératinocytes.

Les sources possibles de cellules souches sont l'adulte (cellules multipotentes et unipotentes), le fœtus (cellules pluripotentes, multipotentes et unipotentes) et l'embryon (cellules totipotentes et pluripotentes) qui peuvent elles-mêmes provenir, soit d'embryons *in vitro* surnuméraires, soit d'embryons *in vitro* créés par le clonage de cellule somatique.

### 4.2 Les méthodes d'obtention des cellules souches

Il existe plusieurs méthodes d'obtention des cellules souches :

- les cellules souches provenant d'embryons surnuméraires créés à des fins de fécondation *in vitro* mais pour lesquels les parents, qui ont par ailleurs consenti au don, ont abandonné tout projet parental : il s'agit des cellules souches embryonnaires (ou cellules ES). Les cellules de la masse cellulaire interne de l'embryon sont prélevées afin d'être mises en culture *in vitro*, elles pourront alors se multiplier indéfiniment ;

- les cellules souches embryonnaires provenant d'embryons créés par transfert nucléaire. La technique consiste à créer un embryon par transfert d'un noyau cellulaire dans un ovocyte énucléé. L'embryon ainsi créé peut lui aussi être utilisé pour produire des lignées de cellules ES, cultivées en grand nombre. **Leur intérêt, en cas**

**de greffe autologue, est d'être issues des cellules mêmes du malade, ce qui éliminerait le risque de rejet de la greffe ;**

- les cellules de la lignée germinale de fœtus issus d'avortement : il s'agit des cellules embryonnaires germinales (ou cellules EG). Ces cellules peuvent être mises en culture, elles se divisent alors et peuvent se différencier en plusieurs tissus. Cependant, leur potentiel de différenciation *in vitro* est plus limité que celui des cellules ES ;

- enfin, une dernière catégorie de cellules souches est constituée par les cellules souches adultes, provenant de tissus somatiques ou d'organes adultes. Elles sont présentes dans la moelle, les muscles squelettiques, la peau... Elles ont également été récemment mises en évidence dans le système nerveux. Toutefois, les cellules souches adultes ont souvent un rôle limité à la réparation ou à la reconstitution du tissu lésé dont elles proviennent.

### 4.3 La particularité des cellules souches embryonnaires

Depuis quelques années, les avancées de la recherche sur les cellules souches humaines, non uniquement embryonnaires, ne cessent de croître et, par là-même, d'ouvrir des perspectives.

Les cellules souches présentes dans la moelle osseuse sont à l'origine de différentes cellules sanguines, ce qui leur assure un constant renouvellement. Il en est de même pour les cellules souches

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

qui permettent de reconstituer le tissu épithélial de la peau. L'existence même de ces cellules est à l'origine de diverses formes de thérapie cellulaire, fondées, respectivement, sur les greffes de cellules hématopoïétiques ou de cellules de peau.

Les muscles du squelette renferment des types de cellules souches, dites "cellules satellites", qui sont capables de reconstituer un muscle endommagé par un traumatisme.

Le foie et la muqueuse intestinale renferment également des cellules souches.

Des greffes de cellules fœtales et adultes, notamment pour le traitement des maladies neurodégénératives, sont pratiquées depuis plusieurs années.

Le traitement de nombreuses maladies par la greffe, autologue ou allogénique, de cellules souches hématopoïétiques qui se trouvent dans la moelle osseuse ou qui circulent dans le sang, existe déjà aujourd'hui.

Les cellules souches embryonnaires se distinguent des cellules souches adultes par une propriété essentielle : elles ont la possibilité de conduire à la différenciation précoce des tissus de l'organisme alors que les cellules souches adultes sont engagées dans un programme de différenciation tissulaire plus tardif.

Les cellules souches embryonnaires, au stade précoce du développement, ont des potentialités différentes selon les feuilletts embryonnaires dont elles sont issues. Les cellules pluripotentes de l'endoderme embryonnaire formeront l'épithélium digestif, les tissus hépatique et pancréa-

tique, le tissu pulmonaire. Les cellules pluripotentes du mésoderme peuvent former le tissu osseux, le tissu musculaire, conjonctif, la moelle osseuse. Les cellules de l'ectoderme peuvent former du tissu nerveux, de l'épiderme...

L'utilisation des cellules souches embryonnaires permet des progrès considérables dans la connaissance des gènes clés contrôlant le développement et le fonctionnement des différents tissus.

La capacité de prolifération quasi-illimitée des cellules souches embryonnaires permet l'accumulation d'un nombre élevé de cellules et l'isolement de lignées permanentes ayant les mêmes caractéristiques que les cellules primaires. Des travaux de recherche très importants qui concernent la biologie précoce des tissus ne peuvent être réalisés qu'à partir de ces lignées.

La possibilité d'effectuer des recherches sur les cellules souches d'origine embryonnaire humaine laisse entrevoir, du point de vue d'un grand nombre de scientifiques, de nouvelles perspectives pour la recherche fondamentale et les applications médicales qui pourraient en découler.

## B. Les enjeux et potentialités ouverts par les cellules souches embryonnaires humaines

### 4.1 Les défis et perspectives scientifiques

La recherche sur les cellules souches humaines d'origine embryonnaire ouvre de nouvelles pers-

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

pectives pour le traitement de maladies incurables, mais suscite également de nombreux débats à la mesure des enjeux moraux et éthiques qu'elle soulève.

### 4.1.1 Les perspectives scientifiques

Les cellules souches embryonnaires sont un outil précieux pour la recherche fondamentale : elles permettent d'appréhender des mécanismes de prolifération cellulaire importants pour le cancer ou de tester de nouveaux médicaments sur une multitude de variétés cellulaires.

Leur étude permet d'aborder, au plan de la biologie fondamentale du développement, les étapes très précoces du développement embryonnaire humain. La recherche sur les cellules souches aidera à comprendre les causes de malformation congénitales, de certaines infertilités, du développement normal et des anomalies de développement chez l'être humain.

Les cellules souches embryonnaires laissent entrevoir de fortes potentialités thérapeutiques. Représentant une source illimitée de tissus, elles sont une source majeure d'approvisionnement pour la thérapie cellulaire. En effet, les chercheurs voient dans l'obtention de cellules souches embryonnaires, soit provenant d'embryons surnuméraires, soit par la technique du transfert nucléaire (plus couramment appelée "clonage thérapeutique"), les outils de la médecine régénératrice. La question qui se pose donc aujourd'hui est celle de savoir si l'on peut utiliser l'embryon afin d'obtenir, par la technique du clonage, des lignées de cellules souches embryonnaires.

Les cellules souches embryonnaires humaines ont été isolées, cultivées et différenciées pour la première fois en 1998 (Thomson J. et al., 1998).

Très récemment, avec le mouton Dolly (I. Wilmut, 1997), il a été découvert que des noyaux de cellules somatiques différenciées prélevés sur un animal adulte pouvaient aussi retrouver toutes leurs potentialités de développement une fois replacés dans le cytoplasme d'un ovocyte. Ce résultat a été, par la suite, confirmé avec l'espèce bovine (Vignon, 1998 ; Cibelli, 1998), puis avec la souris (Wakayama, 1998) et enfin avec le porc (Polejaeva, 2000).

Ces succès, encore très peu nombreux et limités aux mammifères, ont considérablement renouvelé l'intérêt des scientifiques pour la technique du transfert de noyau.

Des perspectives sont fréquemment évoquées de recourir à la technique du transfert nucléaire de noyau somatique pour obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires susceptibles, après différenciation *in vitro*, d'être utilisées à des fins thérapeutiques.

L'utilisation des cellules souches d'origine embryonnaire suscite ainsi, pour l'avenir, des espoirs pour le traitement des maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et Parkinson, la chorée de Huntington, la sclérose en plaques. Des tissus cultivés en laboratoire, provenant de lignées de cellules souches embryonnaires, pourront très probablement remplacer les cellules nerveuses disparues ou endommagées.

Des potentialités existent également pour le

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

traitement du diabète. La culture de cellules bêta provenant de cellules souches embryonnaires permettrait d'éviter le phénomène de rejet de la greffe et de palier le manque de greffons.

Enfin, les cellules souches embryonnaires sont également porteuses d'espoir pour le traitement de certains cancers ou de certaines maladies immunodéficientes.

L'obtention de cellules souches du patient à traiter, par la technique du transfert de noyau permettrait d'éviter le rejet de la greffe en raison de leur histocompatibilité avec le malade. Elle consiste en effet à prélever le noyau d'une cellule somatique sur le patient à traiter et l'insérer dans un ovocyte énucléé. Ce transfert de noyau crée une cellule souche totipotente dont les caractéristiques génétiques et donc immunologiques sont celles du donneur du noyau, le patient à traiter. Les tissus obtenus à partir de ces cellules souches seraient alors autologues et, ainsi, non susceptibles de rejet immunitaire.

Il convient cependant de noter que cet avantage ne semble plus être démontré de façon aussi certaine. En effet, il a été évoqué, au cours d'un séminaire à l'Academy of Medical Sciences de Londres, qui s'est tenu le 5 novembre 2001, la possibilité de rejets dus à la présence de l'ADN mitochondrial provenant de l'ovocyte utilisé.

La thérapie cellulaire, qui n'en est encore qu'à un stade expérimental, consiste à remplacer des cellules malades ou âgées par des cellules saines génétiquement identiques, fonctionnelles et jeunes. Elle ouvre la voie à la possibilité de greffer sur un organe défectueux des cellules qui permettent

de le régénérer.

Il convient néanmoins de souligner le caractère aujourd'hui encore incertain des perspectives thérapeutiques ouvertes par les cellules souches d'origine embryonnaire. D'une part, des obstacles techniques demeurent, d'autre part, l'utilisation des cellules souches embryonnaires soulève de nombreuses questions éthiques et morales.

### 4.1.2 Des obstacles techniques demeurent

Un certain nombre d'obstacles techniques demeurent. Il convient de les résoudre avant toute utilisation des cellules souches embryonnaires en médecine humaine.

Il s'agit, par exemple, de risques liés à la prolifération incontrôlée des cellules transplantées ou de la transmission d'agents infectieux au cours du processus.

Il convient de maîtriser la différenciation des cellules souches embryonnaires. En effet, une mauvaise différenciation pourrait avoir pour conséquence que les cellules obtenues soient cancérigènes. Des tests réalisés chez la souris ont montré qu'elles peuvent se transformer en tératome, tumeur bénigne ou maligne, ou en tératocarcinome, tumeur maligne de l'épithélium. En outre, il semble qu'il soit, pour l'heure, beaucoup plus difficile d'orienter *in vitro* la différenciation des cellules souches humaines que celle des cellules souches murines vers la production de tissus définis.

Par ailleurs, de nombreux doutes subsistent quant à l'innocuité d'une telle pratique pour le

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

patient. En effet, rien n'indique que la cellule somatique prélevée possède un patrimoine génétique exempt de défauts.

Le problème du rejet des greffes demeure entier en dehors des greffes autologues, c'est-à-dire des greffes de cellules souches obtenues suite au transfert nucléaire d'une cellule somatique du patient à traiter dans un ovocyte énucléé.

Afin de rendre utiles les cellules souches humaines d'origine embryonnaire, de nombreuses recherches sont indispensables concernant, notamment, tous les aspects de la différenciation et les conditions de mise en culture.

Outre ces obstacles techniques, l'utilisation des cellules souches humaines d'origine embryonnaire soulève de nombreuses questions éthiques.

### 4.2 Les enjeux éthiques de l'utilisation des cellules souches humaines d'origine embryonnaire à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques

Ceux-ci sont l'objet de nombreux débats qui se sont accentués récemment en raison de la révision, en France, des lois de bioéthique de 1994, mais aussi en raison des derniers développements de la science. Le débat relatif aux enjeux éthiques se déroule dans un contexte philosophique, moral, religieux sur la nature de la vie humaine et sur le respect qui lui est dû, du commencement à la fin de la vie.

Il existe de nombreuses dissensions quant au point de savoir s'il faut autoriser l'utilisation des cellules souches à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques provenant d'embryons n'ayant plus de projet parental. La question est également de savoir s'il est éthiquement acceptable d'utiliser la technique du transfert de noyau somatique afin d'obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques. Cette dernière n'est pas autorisée par le législateur français qui considère que cela revient à créer des embryons aux fins de recherche.

L'objet principal de ces débats concerne donc le statut de l'embryon et la question de savoir s'il est éthique de prélever des cellules d'un embryon humain. Les cellules provenant de l'embryon ne constituent pas en elles-mêmes un embryon. Cependant, le processus de prélèvement sur un embryon interdit tout développement ultérieur, toute implantation utérine de celui-ci et le voue donc nécessairement à destruction.

L'embryon humain est capable de se développer en un organisme complexe, il a le potentiel de devenir un être humain. Les valeurs éthiques étant subordonnées à la valeur accordée à la vie humaine, l'embryon humain exige le respect. Mais jusqu'où doit aller ce respect ?

En premier lieu, l'utilisation des cellules souches humaines d'origine embryonnaire à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques fait craindre l'instrumentalisation de l'embryon humain, celui-ci devenant un moyen et non une fin. Le respect de la dignité humaine doit demeurer au centre des valeurs éthiques même s'il faut, pour cela, aménager le principe de respect de la dignité humaine.

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

Le progrès scientifique doit être au service de l'homme et non l'homme un instrument du progrès. L'enjeu est donc de trouver un équilibre. En outre, ce n'est pas tant le progrès scientifique lui-même qui est néfaste, mais certaines utilisations qui pourraient en être faites.

La question est également posée de la réification et de la commercialisation des cellules issues du corps humain. En effet, par exemple, la nécessité d'un grand nombre d'ovocytes pour obtenir des cellules souches embryonnaires fait craindre un commerce. Surgit alors la question du risque d'instrumentalisation du corps de la femme.

Enfin, pour beaucoup, la maîtrise de la technique du transfert de noyau (ou "clonage thérapeutique") d'une cellule souche somatique dans l'ovocyte, pourrait ouvrir la voie à cette technique, mais cette fois dans un but reproductif. En effet, les premières étapes sont identiques, la seule distinction étant le transfert *in utero* pour le clonage reproductif. Les développements et faits divers récents ont accentué cette crainte et le débat s'est donc cristallisé autour de cette question.

Il convient également de souligner un aspect éthique essentiel qui est d'éviter de donner des espoirs prématurés à l'opinion publique. Il est nécessaire d'être prudent en ce qui concerne les effets d'annonce des avancées thérapeutiques résultant de l'utilisation des cellules souches embryonnaires. Ces avancées demeurent incertaines et les espoirs placés dans une médecine régénératrice utilisant les cellules souches embryonnaires doivent être confirmés, vérifiés. La large médiatisation des potentielles applica-

tions médicales que l'on peut attendre de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et leur utilisation dans un but thérapeutique ne doit en aucun cas faire oublier que de nombreuses années de recherches seront nécessaires avant toute application. Aujourd'hui, il est également mis l'accent sur la recherche sur les cellules souches adultes.

C'est dans un contexte scientifique international controversé, sur fond de possible clonage reproductif, qu'a lieu actuellement la révision des lois de bioéthique en France et notamment des dispositions relatives à la recherche sur l'embryon et les cellules souches humaines d'origine embryonnaire.

### 4.3 Les enjeux éthiques particuliers soulevés par l'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins de clonage reproductif

Le clonage reproductif consiste à prélever le noyau (qui contient les chromosomes sur lesquels se trouve l'ADN) d'une cellule somatique adulte (par exemple une cellule de la peau, de la glande mammaire, du foie) et à l'injecter dans un ovocyte préalablement énucléé, c'est-à-dire vidé de son noyau. Est ensuite réalisée la fusion des deux cellules (la cellule somatique et l'ovocyte) en appliquant un champ électrique. En cas de réussite, il y a formation d'un embryon. Ce dernier est alors cultivé en laboratoire.

Jusqu'à ce stade, la technique est identique à celle du transfert de noyau afin d'obtenir des cellules

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

souches embryonnaires dans un but thérapeutique ou "clonage thérapeutique". C'est la suite du processus qui rend les deux techniques différentes : après être cultivé quelque temps en laboratoire, l'embryon ainsi obtenu est réimplanté, au stade blastocyste, dans l'utérus de la mère porteuse. Le futur bébé ainsi obtenu aura le même patrimoine génétique que celui du donneur de la cellule somatique adulte.

Cette technique est utilisée chez l'animal depuis de nombreuses années. Par exemple, il est possible d'obtenir des clones de grenouilles à partir de cellules embryonnaires depuis 1952. Néanmoins, le taux d'échec était très important puisqu'il n'y eut que deux têtards sur 197 transferts de noyau. En 1962, c'est à partir de cellules adultes que l'on parvint à obtenir des clones de grenouilles : les têtards se sont développés mais ils n'ont pas atteint le stade de grenouille. La technique du clonage est également utilisée chez la souris.

En 1986, des chercheurs américains parviennent à cloner des veaux à partir de cellules embryonnaires. En 1997, Ian Wilmut et son équipe parvenait à cloner, pour la première fois, un mammifère à partir de cellules somatiques adultes : il s'agit de la brebis Dolly. Cependant, là encore, il convient de noter que cela a nécessité la mise en culture de 277 embryons pour obtenir un seul clone parvenu à terme. Par ailleurs, Dolly a dû être euthanasiée (en février 2003) car elle souffrait d'une maladie pulmonaire incurable. En 1998, des chercheurs français de l'INRA obtenaient le premier veau cloné à partir d'une cellule de muscle.

L'intérêt attendu chez l'animal concerne la possibilité de cloner des animaux présentant des caractéristiques

génétiques particulières comme, par exemple, une vache produisant une grande quantité de lait. Des animaux modifiés génétiquement ou également appelés animaux transgéniques, pourraient avoir des applications biomédicales. Par exemple, en insérant le gène adéquat dans les chromosomes, on pourrait récupérer dans le lait des protéines permettant de soigner des maladies comme l'hémophilie A. On parle aussi de cloner des espèces en voie de disparition.

Cependant, la technique n'est pas au point, les taux de réussite demeurent très faibles. Les meilleurs taux de réussite concernent les bovins mais n'excèdent jamais les 6 %. Chez les moutons, souris, lapins, porcs et chats, le taux n'est jamais supérieur à 2 %. Le singe, quant à lui, n'a jamais pu être obtenu par clonage. De plus, on observe chez les animaux obtenus par la technique du clonage utilisant le noyau somatique adulte une dégénérescence prématurée, voire même des décès prématurés, mais également des anomalies génétiques. Il a été observé que les animaux clonés souffrent, pour la plupart, d'obésité chronique, de difficultés respiratoires ou que leur système immunitaire est plus faible.

Aujourd'hui, malgré une condamnation unanime, la menace plane de l'application de cette technique à l'être humain. Pour justifier son application à l'homme, certains partisans du clonage reproductif font valoir que cette technique pourrait être utilisée pour remédier à la stérilité de certains couples.

Or, il s'agit de reproduire la copie d'un être humain. Le clonage reproductif va donc à l'encontre du hasard génétique inhérent à la procréation, de la part d'imprévisible, de la variété

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

et de la diversité génétique. Il nie, en outre, la succession des générations.

Que les récents développements (l'annonce faite de trois naissances par cette technique) soient réels ou non, que les preuves scientifiques soient apportées ou non, il n'en reste pas moins que l'application du clonage reproductif à l'être humain soulève de graves problèmes éthiques. Il est urgent de le bannir et le condamner au plan mondial.

Bien au-delà des arguments qui font valoir, notamment, que la technique n'est pas fiable, ou encore que son application est inévitable dès lors qu'elle existe, c'est pour des raisons morales qu'il convient de condamner le clonage des êtres humains dans un but reproductif. C'est l'idée, l'intention même de cloner un être humain qui doit être condamnée, comme contraire à la "dignité de la personne humaine".

C'est au plan international qu'il convient, d'urgence, de légiférer afin qu'il ne soit pas possible de poursuivre cet objectif dans des pays ne l'interdisant pas.

## C. Quel encadrement juridique de l'utilisation des cellules souches humaines d'origine embryonnaire ?

### 4.1 En droit français

A l'occasion de la révision des lois de bioéthique, la question de l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines est de nouveau soulevée.

Le Sénat a adopté, le 30 janvier 2003 en première lecture, le projet de loi de bioéthique. Le texte qui avait été adopté par l'Assemblée nationale en janvier 2002 a été remanié, et les dispositions concernant la recherche sur l'embryon humain, et particulièrement les cellules souches humaines d'origine embryonnaire, ont été durcies.

Le texte sera prochainement soumis en deuxième lecture à l'Assemblée nationale.

Le texte adopté par le Sénat confirme l'interdiction explicite du clonage reproductif humain : "est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne humaine vivante ou décédée". Cette interdiction est fondée sur une définition qui fait appel à l'identité génétique.

Cette interdiction est assortie d'une incrimination pénale de "crime contre l'espèce humaine", punie de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 euros d'amende et pour laquelle le délai de prescription est de trente ans à compter de la majorité de l'enfant né par cette technique. Est également punie la provocation au clonage reproductif ainsi que sa propagande ou sa publicité. L'actualité récente a, en effet, démontré l'urgence et la nécessité de telles dispositions.

Le Sénat a, contrairement à ce qui avait été voté à l'Assemblée nationale, réaffirmé le principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon humain. A titre exceptionnel, des études ne portant pas atteinte à l'embryon peuvent être autorisées par le couple. C'est seulement à titre dérogatoire et pour une période limitée à cinq

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

ans que le texte autorise les recherches sur l'embryon et les **cellules embryonnaires**.

Le Sénat a, par ailleurs, interdit explicitement le transfert de noyau somatique ou "clonage thérapeutique", en ces termes : "est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques".

Le texte interdit, en outre, la création *in vitro* d'embryon ou la constitution par clonage à des fins de recherche de même qu'à des fins commerciales ou industrielles.

Les questions éthiques prennent aujourd'hui une importance croissante que ce soit au plan national, mais également sur la scène internationale. En effet, l'actualité et les développements récents, qu'ils soient réels ou non, en matière de clonage reproductif humain montrent la nécessité d'une concertation au plan mondial. Il devient donc urgent de définir des positions communes.

### 4.2 Dans les pays de l'Union européenne

Trois grandes positions se dégagent dans le débat national et international concernant la recherche sur les cellules souches embryonnaires :

- la position qui estime que l'utilisation des embryons humains pour obtenir des cellules souches embryonnaires est non éthique ;
- la position selon laquelle une telle utilisation est éthiquement acceptable à certaines fins

médicales et sous de strictes conditions ;

- la position qui considère que, compte tenu des risques actuels liés à ces recherches et à leurs éventuelles dérives éthiques, les recherches sur les cellules souches embryonnaires ne devraient pas être autorisées.

Au plan national, la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines n'est pas réglementée en tant que telle et il convient plutôt de se référer à la législation plus générale sur la recherche sur l'embryon. L'encadrement juridique relatif à la recherche sur les cellules souches embryonnaires est, dans certains pays de l'Union européenne, en cours d'élaboration.

De nombreux Etats membres de l'Union européenne ont déjà néanmoins affirmé des positions très diverses concernant l'encadrement de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.

Actuellement, **un certain nombre de pays autorise, par une loi, l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines provenant d'embryons surnuméraires** et selon certaines conditions. Il s'agit de la Finlande (lois sur la recherche médicale de 1999), la Grèce (loi sur la reproduction humaine médicalement assistée de 2002), les Pays-Bas (loi sur l'embryon de 2002), l'Espagne (les lois de 1988 l'autorisent uniquement sur les embryons *in vitro* non viables, sans définir la notion de non viabilité), la Suède (loi de 1991) et le Royaume-Uni (loi sur la fécondation et l'embryologie humaines de 1991). La Belgique vient d'adopter, le 3 avril 2003, une loi qui permet, sous certaines condi-

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

tions, la recherche sur les embryons *in vitro* de moins de 14 jours. Celle-ci autorise implicitement le clonage thérapeutique et interdit le clonage reproductif.

Le Danemark (loi sur la procréation médicalement assistée de 1997), la France (lois de bioéthique de 1994 en cours de révision, notamment sur ce point) et l'Allemagne (loi sur la protection de l'embryon de 1990) **interdisent l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines**, mais le Danemark et l'Allemagne **autorisent l'importation de lignées cellulaires**. L'Allemagne a, dans ce cadre, accordé une autorisation d'importation en décembre 2002. Quant à la France, le projet de révision des lois de bioéthique en cours de discussion prévoit l'utilisation de cellules souches embryonnaires provenant d'embryons *in vitro* surnuméraires dans des conditions précises. Par ailleurs, en avril 2002, le ministre de la Recherche d'alors avait autorisé l'importation en France, d'une lignée de cellules souches embryonnaires. Cette décision a été attaquée en justice et son exécution a donc été suspendue.

L'Autriche (loi sur la médecine reproductive de 1992) et l'Irlande (Constitution, amendée en 1983) **interdisent toute utilisation des cellules souches embryonnaires humaines, y compris l'importation de lignées cellulaires**.

Il n'existe **pas de législation spécifique relative à l'embryon ou aux cellules souches embryonnaires** en Italie, Luxembourg et Portugal. Une loi est cependant en cours d'examen en Italie.

Le Royaume-Uni est le seul pays de l'Union européenne à autoriser la création d'embryons humains *in vitro* à des fins de recherche, y compris par la technique du transfert nucléaire de cellule somatique ("clonage thérapeutique").

L'étude, dans les pays de l'Union européenne qui l'autorisent, des conditions relatives à l'utilisation des cellules souches provenant d'embryons surnuméraires montre néanmoins des principes communs. Il s'agit, par exemple : du consentement libre et éclairé du couple ou de la femme à l'origine du don d'embryon, du délai à ne pas dépasser de 14 jours après la fécondation pour pratiquer la recherche, de l'obligation de recueillir l'approbation d'un comité d'éthique.

Sur le plan de la **réglementation européenne**, il convient de rappeler que ni la recherche ni l'éthique ne relèvent des compétences de l'Union européenne. Cependant, la question de la recherche sur les cellules souches humaines d'origine embryonnaire a été soulevée à l'occasion de l'adoption du VI<sup>e</sup> Programme Cadre de Recherche et Développement (PCRD) concernant l'opportunité de financer ces recherches. En effet, à cette occasion, l'Allemagne, l'Irlande, l'Italie, l'Autriche et le Luxembourg ont réclamé des gardes fous éthiques dans le VI<sup>e</sup> PCRD "notamment en ce qui concerne la protection de la dignité humaine et de la vie humaine dans la recherche." Ces pays souhaitaient que soit explicitement interdit le financement de toute recherche impliquant, à un stade ou à un autre, la destruction d'embryons humains. La présidence danoise de l'Union européenne avait alors proposé, en juillet 2002, de geler tout financement de la

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

recherche sur les embryons humains.

Dans ce contexte, le Conseil des ministres européens de la Recherche a adopté, le 30 septembre 2002, la disposition suivante : "Le Conseil et la Commission sont convenus que les dispositions d'application précises concernant les activités de recherche comportant l'utilisation d'embryons humains et de cellules souches embryonnaires humaines qui peuvent être financées au titre du VI<sup>e</sup> PCRD seront définies d'ici le 31 décembre 2003. La Commission déclare que, dans l'intervalle, elle ne proposera pas de financer ces activités de recherche, à l'exception de l'étude de cellules souches embryonnaires mises en réserve dans des banques ou isolées en culture". Dans ce cadre, un rapport de la Commission européenne est paru le 7 avril 2003, document de référence pour un séminaire interinstitutionnel (Bruxelles, le 24 avril 2003) sur "la recherche sur les embryons et les cellules souches dans le cadre du VI<sup>e</sup> PCRD" et devant permettre à la Commission de présenter une proposition de lignes directrices. Ce séminaire a confirmé les divisions entre les États membres sur cette question ainsi que la difficulté à trouver un consensus.

La Commission a adopté, le 9 juillet 2003, une proposition d'orientations éthiques concernant le financement communautaire de ces recherches.

La proposition présente les conditions dans lesquelles un financement communautaire, au titre du VI<sup>e</sup> PCRD, pourrait être accordé aux projets de recherche impliquant le prélèvement de cellules souches sur des embryons humains surnu-

méraires. Les projets concernant l'obtention de nouvelles lignées de cellules souches ne pourraient bénéficier d'un tel financement qu'à l'issue d'une évaluation scientifique rigoureuse et d'un examen éthique selon des critères stricts : les recherches concernées ne pourraient porter que sur des recherches impliquant l'isolement de cellules à partir d'embryons surnuméraires obtenus par FIV dans le cadre d'une Assistance Médicale à la Procréation et ne faisant plus l'objet d'un projet parental. La création d'embryons à des fins de recherche est expressément exclue des possibilités de financement au titre du VI<sup>e</sup> PCRD. En outre, afin d'éviter que ne soient produits plus d'embryons qu'il n'est nécessaire pour la FIV, seuls pourraient être utilisés les embryons surnuméraires conçus avant le 27 juin 2002 (date d'adoption du VI<sup>e</sup> PCRD).

Enfin, ne peuvent pas être financées dans le cadre du VI<sup>e</sup> PCRD des recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines dans les États membres où ce type de recherche est interdit.

Les lignes directrices présentées sont les suivantes :

- les projets de recherche doivent obtenir l'avis éthique d'une instance locale ou nationale dans les États membres où la recherche doit être réalisée, même s'il s'agit d'États membres dans lesquels l'obtention d'un tel avis n'est pas obligatoire ;
- la recherche doit répondre à des objectifs de recherche particulièrement importants ;
- il ne doit pas exister d'autre méthode appropriée, en particulier, il faut démontrer qu'il n'est pas possible d'utiliser des lignées de cellules

# 4

## Les cellules souches embryonnaires humaines

souches embryonnaires existantes ou adultes ;

- le consentement éclairé du ou des donneurs doit être obtenu ;

- le don doit être gratuit ;

- le protection des données et de la vie privée doit être garantie ;

- la traçabilité des cellules souches doit être assurée ;

- les consortiums de recherche doivent s'engager à mettre les nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires à la disposition des autres chercheurs.

En parallèle, afin d'optimiser l'accès à ces cellules et leur utilisation, la Commission publie un appel de propositions concernant l'élaboration d'un registre européen des cellules souches et la participation à l'établissement de banques de cellules souches publiques.

Il convient de préciser que cette proposition ne vise pas à définir des principes éthiques européens ni à proposer des orientations aux Etats membres puisque ceux-ci demeurent souverains dans ce domaine. La proposition définit simplement les conditions dans lesquelles un financement communautaire pourrait être accordé aux projets de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. Ces lignes directrices n'empêchent donc pas les Etats membres d'arrêter des dispositions différentes au plan national.

Cette proposition doit être transmise au Conseil

et au Parlement européen. Le Parlement est simplement consulté sur cette proposition (Art. 166, paragraphe 4 du Traité CE), les programmes spécifiques n'étant pas soumis à la codécision.

Les ministres européens se sont entretenus le 22 septembre 2003 sur les propositions de la Commission mais le blocage n'a pu être levé. Les Quinze se sont donc une nouvelle fois donné jusqu'au 31 décembre 2003 pour se mettre d'accord.

En outre, et selon des principes antérieurs à cette proposition, est interdit le financement de toute activité de recherche ayant pour but le clonage reproductif humain, ou visant à modifier de façon permanente le patrimoine génétique humain, ou encore ayant pour but la création d'embryons humains aux seules fins de recherche ou comme source de cellules souches.

Le Parlement européen, quant à lui, s'est prononcé, dans une résolution, le 7 septembre 2000, contre tout clonage, y compris le "clonage thérapeutique". Cette position a été réaffirmée par les députés européens, le 20 novembre 2002, à l'occasion du vote du "Rapport sur la communication de la Commission concernant les sciences du vivant et la biotechnologie – une stratégie pour l'Europe". Un amendement interdisant toute forme de clonage a été adopté par 271 voix contre 154. Le Parlement européen "rappelle solennellement qu'il faut respecter la vie et la dignité de tout être humain, quel que soit son stade de développement et son état de santé et rejette toute forme de recherche ou d'utilisation des sciences du vivant et de la biotech-

nologie contraire à ce principe fondamental ; insiste à nouveau pour qu'il y ait une interdiction universelle et spécifique, au niveau des Nations Unies, du clonage des être humains à tous les stades de formation et de développement et invite instamment la Commission et les Etats membres à œuvrer à cette fin". Par ailleurs, le Parlement européen a approuvé un texte, le 10 avril 2003, visant à interdire toute forme de clonage. Ce texte, adopté en 1<sup>re</sup> lecture, doit désormais revenir devant les ministres des Quinze, qui pourront l'amender.

En outre, la Charte des Droits Fondamentaux de l'Union européenne, adoptée à Nice en décembre 2000, interdit explicitement toute pratique eugénique ainsi que le clonage reproductif. En revanche, elle ne se prononce pas explicitement sur la recherche sur l'embryon.

Dans un cadre européen élargi, la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et la dignité de l'être humain du Conseil de l'Europe de 1997 ne résout pas la question de la permissibilité de la recherche sur l'embryon. Elle laisse aux Etats la responsabilité de légiférer en la matière, tout en précisant deux conditions : tout d'abord, l'interdiction de créer des embryons aux seules fins de recherche, ensuite, l'adoption de règles ayant pour but d'assurer la protection adéquate de l'embryon. En outre, un protocole additionnel à la Convention relatif au clonage des êtres humains a été approuvé en 1998 et a pris effet le 3 janvier 2001 dans 13 Etats membres du Conseil de l'Europe (Chypre, République tchèque, Estonie, Géorgie, Grèce, Hongrie, Lituanie, Moldavie, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Espagne).

En ce qui concerne le clonage reproductif, la France et l'Allemagne, à l'origine d'une initiative commune, ont déposé un texte, en août 2001, devant l'Organisation des Nations Unies, tendant à interdire le clonage reproductif humain par une convention internationale contraignante. En novembre 2001, la sixième Commission de l'ONU recommandait la création d'un comité spécial pour étudier l'élaboration éventuelle de cette convention internationale.

Lors de la première réunion de ce comité, la proposition franco-allemande a reçu un soutien massif. Néanmoins, les délégations sont restées divisées sur la question du clonage "à visée thérapeutique". Un certain nombre de pays souhaitant, en effet, pour leur part, une convention internationale interdisant toute forme de clonage (reproductif, mais également "thérapeutique"), une proposition concurrente à l'initiative franco-allemande, initiée par les Etats-Unis, a donc été déposée devant l'ONU. Les deux projets de résolution ont été débattus en octobre 2002 sans pour autant permettre d'arriver à une position commune. Face à ce profond désaccord, la décision d'une convention commune a été reportée à une date ultérieure. Cette initiative n'a ainsi, pour le moment, pas pu aboutir.

Dans un souci d'aboutir, la France et l'Allemagne s'orientent aujourd'hui vers un projet de Convention qui, d'une part, interdit le clonage reproductif et, d'autre part, en ce qui concerne le "clonage thérapeutique", prévoit de laisser un choix aux Etats entre l'interdiction, le moratoire ou son encadrement

# Conclusion

## Vers une harmonisation européenne en matière de bioéthique ?

Les principes posés à Nuremberg en décembre 1946 par le tribunal militaire représentent l'élément fondateur de la réflexion éthique dans la recherche biomédicale qui, depuis, n'a cessé de se développer.

Les années soixante sont le témoin, aux Etats-Unis, d'une série de scandales liés à l'expérimentation sur l'être humain qui entraînent une prise de conscience et une réflexion éthique. Ceci a contribué à la création des premiers comités d'éthique ainsi qu'à l'avènement du terme "bioéthique", apparu pour la première fois au début des années soixante-dix. Les progrès médicaux et scientifiques ont ensuite conduit au développement de ces principes éthiques et à l'émergence d'un droit de la bioéthique.

La France a joué un rôle moteur dans le développement du droit de la bioéthique. En effet, le dispositif législatif dont elle s'est dotée en fait un pays de référence, non seulement au sein de l'Europe mais aussi pour la communauté internationale.

La réflexion éthique s'est peu à peu mise en place, en France, à partir des années soixante-dix. Ainsi, l'INSERM crée, en 1974, le premier comité d'éthique chargé de donner des avis sur les

questions éthiques posées par l'expérimentation sur l'être humain. Puis en 1978, à l'initiative des médecins, sont mis en place les premiers comités locaux hospitalo-universitaires.

Ce mouvement aboutit à la création, en 1983, du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, dont l'existence et les missions seront consacrées par les lois de bioéthique du 29 juillet 1994. Le Comité National d'Ethique n'a, depuis lors, cessé d'alimenter le débat éthique. Sa mission est de se prononcer sur "les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé". Ses avis ont servi de point d'appui aux lois de bioéthique et constituent un modèle pour d'autres comités d'éthique nationaux.

Il convient de noter que les quinze pays de l'Union européenne se sont dotés de comités d'éthique nationaux. Ces différents comités tendent aujourd'hui vers une coopération afin d'obtenir une certaine convergence des recommandations. On peut ainsi citer l'exemple de la collaboration entre les comités d'éthique français et allemand. Ce type d'exemple est à encourager et développer.

La bioéthique a d'abord été constituée par des déclarations d'organisations non gouvernementales, relayées par des recommandations d'organisations gouvernementales non contraignantes. Puis, les comités d'éthique ont été créés afin de tracer des lignes de conduite et de venir en aide aux autorités normatives qui restaient prudentes sur les questions d'éthique. Enfin, les autorités normatives sont intervenues pour poser des règles juridiques contraignantes.

## Conclusion

Au plan européen, il s'agit essentiellement de deux organes : d'une part, le Comité Directeur de Bioéthique du Conseil de l'Europe pour ce qui est de l'Europe élargie (le Conseil de l'Europe comprend 43 pays), d'autre part, le Groupe Européen d'Ethique des sciences et des nouvelles technologies placé auprès de la Commission européenne.

Le Comité Directeur pour la Bioéthique du Conseil de l'Europe est responsable des activités intergouvernementales pour la biomédecine. Il convient toutefois de noter que les experts qui le composent sont les représentants de leurs Etats d'origine et ne sont donc pas indépendants vis-à-vis de ces Etats, contrairement aux membres du Groupe Européen d'Ethique.

Le Groupe Européen d'Ethique a contribué à la construction d'une véritable doctrine communautaire en matière de bioéthique. Il s'agit d'une instance consultative chargée de rendre des avis non contraignants à propos de directives ou règlements communautaires en projet ou en cours de discussion. Ces avis exercent sur le droit positif une réelle influence.

Un Groupe européen pour les sciences de la vie a également été créé en avril 2000. Celui-ci est chargé d'un rôle d'information auprès du Commissaire européen chargé de la recherche sur les développements actuels et prévisibles des sciences de la vie. Il est également chargé d'instaurer des débats d'information dans ces domaines.

Au sein du Parlement européen, la Commission de la recherche, du développement technologique et de l'énergie a également créé un groupe de travail sur l'éthique dans le domaine des sciences et tech-

nologies en Europe. En outre, un Office d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (STOA) a été créé en 1987 afin de fournir des avis d'experts dans le but d'aider à évaluer les choix politiques. Le STOA coopère également avec d'autres organes parlementaires nationaux du même type dans le cadre de l'European Parliamentary Technology Assessment (EPTA) ainsi qu'avec des organes internationaux (par exemple l'OMS).

L'Europe devient ainsi le cadre du développement d'un droit de la bioéthique car, outre les perspectives économiques, l'Union européenne s'est construite autour de la protection des droits fondamentaux. Il existe ainsi deux niveaux européens de protection : le niveau européen élargi dans le cadre du Conseil de l'Europe dont les principes sont parfois repris par l'Union européenne qui constitue un autre niveau. Le renforcement des compétences de l'Union européenne en matière de protection de la santé et de recherche scientifique en fait, en effet, un acteur de plus en plus important, même si la recherche et l'éthique restent du ressort des Etats membres.

Cela ne doit cependant pas faire oublier que l'Europe est une communauté de cultures, de traditions diverses et la construction d'un droit européen de la bioéthique est le cadre de fortes tensions. Les questions relatives à l'embryon humain, telles que la recherche sur l'embryon, le statut de l'embryon ou encore la recherche sur les cellules souches, évoquées précédemment en sont une illustration. Les législations nationales dans ce domaine demeurent donc très présentes et une harmonisation de celles-ci est, encore aujourd'hui, difficile malgré un ensemble de règles communes sur certains points.

## Conclusion

En ce qui concerne le cadre législatif européen, il existe des textes généraux relatifs à la bioéthique ainsi que des textes qui s'appliquent spécifiquement au domaine biomédical, tant au niveau du Conseil de l'Europe que dans le cadre de l'Union européenne.

Il s'agit de la Convention européenne des Droits de l'Homme pour le Conseil de l'Europe et de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. La Convention européenne des Droits de l'Homme est le texte fondateur en matière de droits fondamentaux qui fixe des règles de portée générale, contraignantes et dont certaines sont transposables à la bioéthique. La Charte des droits fondamentaux contient des dispositions spécifiques à la bioéthique regroupées au sein d'un chapitre consacré à la dignité, mais est, pour le moment, dépourvue de véritable force juridique. Ce texte reconnaît le droit à la vie de la personne humaine et contient des dispositions relatives aux activités médicales et biologiques telles que le principe du consentement, l'interdiction de pratiques eugéniques...

En ce qui concerne les textes s'attachant spécifiquement aux questions biomédicales, il s'agit de la Convention sur la biomédecine de 1997 (dite Convention d'Oviedo qui n'a pas encore été ratifiée par la France) pour le Conseil de l'Europe et du droit dit dérivé, les directives par exemple, pour le droit communautaire.

La Convention sur la biomédecine n'a pas d'effet direct en droit national, mais elle prévoit l'obligation pour les Etats de prendre en droit interne les mesures nécessaires pour lui donner effet. Ce texte distingue la dignité de l'être humain et la

protection des droits fondamentaux de la personne. Il reconnaît, en outre, le consentement, la liberté de la recherche, la protection des personnes vulnérables... Cette Convention a été complétée, en mars 2001, par un protocole additionnel relatif à l'interdiction du clonage reproductif humain. Un autre protocole a été ouvert à la signature des Etats membres en janvier 2002, relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine. Enfin, trois autres protocoles additionnels sont en cours d'élaboration concernant, respectivement, l'embryon, la recherche sur les personnes et le génome humain.

En ce qui concerne le droit communautaire, les normes relatives à la bioéthique interviennent essentiellement à travers la réglementation dans les domaines de l'alimentation, des médicaments, de la propriété industrielle (ex : la directive 98/44/CE relative à la protection des inventions biotechnologiques qui n'a pas encore été transposée en droit français).

En pratique, si le législateur européen renvoie souvent aux positions affirmées par le Conseil de l'Europe, ce dernier prend également acte des travaux communautaires. En outre, les instances communautaires participent à l'expression normative du Conseil de l'Europe puisque l'Union européenne est partie à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine.

La législation en matière de bioéthique et une éventuelle harmonisation sont au nombre des nouveaux enjeux européens. Il est difficile d'y parvenir en raison de la diversité des cultures, de la disparité des législations nationales des pays de l'Union européenne, mais également parce que

## Conclusion

les domaines des sciences de la vie, des technologies biomédicales et des pratiques médicales sont en perpétuelle évolution. Il s'agit davantage de créer un socle de bases communes entre des pays à traditions, culturelles, morales, juridiques différentes.

Enfin, certaines questions éthiques prennent aujourd'hui une dimension mondiale. L'actualité et les développements récents, qu'ils soient réels ou non, en matière de clonage reproductif humain, par exemple, montrent la nécessité d'une concertation au plan mondial. Il devient urgent de définir des positions communes.

A ce titre, il convient de rappeler l'initiative franco-allemande (précédemment abordée) tendant à interdire le clonage reproductif humain par une convention internationale au sein de l'Organisation des Nations Unies. Malgré une condamnation consensuelle du clonage reproductif, cette initiative, n'a, jusqu'à présent, pas abouti, un certain nombre de pays souhaitant une convention interdisant tout type de clonage (clonage reproductif et "clonage thérapeutique"). L'interdiction du clonage reproductif d'êtres humains constitue un exemple emblématique de ce qu'il convient de mettre en œuvre au plan mondial, même s'il n'est pas le seul.

# Références bibliographiques

■ Académie Nationale de Médecine.  
*Rapport sur le diagnostic génétique et la thérapie génétique.*  
28 mars 1995.

■ Académie Nationale de Médecine.  
*Cellules souches embryonnaires, aspects spécifiques, médicaux et éthiques.*  
Bull. Acad. Natle Méd., 2000, 184, n°6, 1139-1240.

■ Académie des sciences.  
*Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique. Comparaison avec les cellules souches embryonnaires.*  
Novembre 2000.

■ ANDERSON W.F.  
*Perspectives in gene therapy. The best of times, the worst of times.*  
Science, 2000, 288, 627-629.

■ Avis du Comité Consultatif National d'Ethique sur les prélèvements de tissus d'embryons ou de fœtus humains morts à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, du 2 mai 1984 (Avis n° 1).

■ Avis du Comité Consultatif National d'Ethique sur les recherches et les utilisations des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques, du 15 décembre 1986 (Avis n°8).

■ Avis du Comité Consultatif National d'Ethique relatif aux recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation, du 18 juillet 1990 (Avis n°19).

■ Avis du Comité Consultatif National d'Ethique relatif à l'avant-projet de révision des lois de bioéthique, du 18 janvier 2001 (Avis n°67).

■ Avis du Comité Consultatif National d'Ethique relatif à l'extension du diagnostic préimplantatoire, du 4 juillet 2002 (Avis n°72).

■ Avis du Groupe Européen d'Ethique des Sciences et des Nouvelles Technologies, relatif aux aspects éthiques de la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains, dans le contexte du cinquième programme de recherche, du 23 novembre 1998 (Avis n°12).

■ BENADIVA C.A., KLIGMAN I., MUNNE S.  
*Chromosome 16 aneuploidy increases significantly with maternal age in preimplantation human embryos.*  
Fertil. Steril., 1996, 66, p. 248-255.

■ BOLTON V.N., WREN M.E., PARSONS J.H.  
*Pregnancies after "in vitro" fertilization and transfer of human blastocysts.*  
Fertil. Steril., 1991, 55, p. 830-832.

■ BOMPIANI A.  
*Aspects éthiques du Diagnostic Préimplantatoire.*  
Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.

Références  
bibliographiques

- BOUBAKER D.  
*L'embryon dans l'Islam.*  
Actes du colloque du centre Rachid : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
- CAMPBELL K.H.S., LOI P.,  
OTAEGUI P., WILMUT I.  
*Cell cycle coordination in embryo cloning by nuclear transfer.*  
Rev. Reprod., 1996, 1, 40-46.
- CAVAZZANA-CALVO M.,  
HACEIN-BEY S., SAINT-BASILE G. et al.  
*Gene therapy of human severe combined immunodeficiency-X1 disease.*  
Science, 2000, 288, 669-672.
- CHAVATTE-PALMER P.,  
HEYMAN Y., RENARD J-P.  
*Clonage et physiopathologies associées à la gestation.*  
Journées thématiques SFEF/INSERM, Paris, 19 mai 2000.
- CIBELLI J-B., STICE S.L.,  
GOLUEKE P.J., KANE J.J., JERRY J. et al.  
*Cloned transgenic calves produced from non quiescent foetal fibroblast.*  
Science, 1998, 280, 1256-1258.
- CIBELLI J-B., LANZA R., WEST M.  
*The first human cloned embryo.*  
Scientific American, 25 novembre 2001.
- COLOMBO R.  
*La nature et le statut de l'embryon humain.*  
Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
- Commission d'éthique de la fédération protestante de France.  
Livre Blanc, Paris, juin 1988, p. 4.
- Commission européenne. Direction générale de la Recherche.  
*Survey on opinions from National Ethics Committees or similar bodies, public debate and national legislation in relation to human embryonic stem cell research and use.*  
Edited by Line Matthiessen, novembre 2001.
- Commission européenne. Direction générale de la Recherche.  
*Stem cell research at european level.*  
Meeting report by G. Joliff-Botrel and L. Matthiessen. Novembre 2001.
- Commission européenne. Direction générale de la Recherche.  
Plate-forme de discussion sur les sciences de la vie.  
*"Les cellules souches : des thérapies pour le futur ?".*  
Sous l'égide du Groupe de Haut niveau pour les sciences de la vie.  
Bruxelles, 18-19 décembre 2001.
- Commission européenne.  
Rapport relatif à la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. 3 avril 2003
- Conseil d'Etat  
*Etude Sciences de la vie. De l'éthique au droit.*  
La Documentation française, 1988.
- Conseil d'Etat.  
*Rapport les lois de bioéthique : 5 ans après.*  
25 novembre 1999.

## Références bibliographiques

- Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine, du Conseil de l'Europe, du 4 avril 1997.
  
- D'AUTUME Ch.  
*Faut-il un statut juridique pour l'embryon ?*  
Actes du colloque du centre Rachi : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
  
- Décret n° 97-613 du 27 mai 1997.
  
- Décret n° 98-216 du 24 mars 1998, relatif au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*.
  
- DELHANTY J.D.A.  
*Préimplantation Diagnosis.*  
*Prenat. Diagn.*, 1994, 14, p. 1217-1227.
  
- Dictionnaire Permanent de Bioéthique et Biotechnologies, volume 1.
  
- DOKRAS A., SARGENT I.L., ROSS C. et al.  
*Trophectoderm Biopsy in Human blastocysts.*  
*Hum. Reprod.*, 1990, 5, p. 821-825.
  
- Europäische Akademie.  
*Embryo experimentation in Europe : biomedical, legal and philosophical aspects.*  
*Grey Series*, february 2001, n°24.
  
- FASOULIOTIS S.J., SHENKER J.G.  
*Preimplantation Genetic Diagnosis principles and ethics.*  
*Hum. Reprod.* 1998, 13, 8, p. 2238-2245.
  
- FOLSCHIED D., WUNENBURGER J.-J.  
*La vie commençante.*  
In Philosophie, éthique et droit de la médecine, D. FOLSCHIED, B. FEUILLET - LE MINTIER, J.-F. MATTEI, Collection Thémis, P.U.F., 1997, p. 195-208.
  
- FRYDMAN R.  
*Dieu, la médecine et l'embryon.*  
Odile Jacob, 1997.
  
- FRYDMAN R.  
*L'embryon a-t-il une âme ?*  
*Le nouvel observateur*, 21-27 août 1997.
  
- FRYDMAN R.  
*Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire.*  
*Bulletin de la Société de Médecine de la Reproduction*, décembre 1998.
  
- FRYDMAN R.  
*Communication devant l'Académie de médecine sur la pratique du DPI.*  
14 mai 2002.
  
- GAMERRE M.  
*Le médecin face aux nouveaux pouvoirs de la médecine.*  
In Philosophie, éthique et droit de la médecine. D. FOLSCHIED, B. FEUILLET-LE MINTIER, J.-F. MATTEI, Collection Thémis, P.U.F., 1997, p. 421-429.
  
- GIANAROLI L., MAGLI M.C., FERRARETTI A.P. et al.  
*Preimplantation Genetic Diagnosis increases the implantation rate in human IVF by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos.*  
*Fertil. Steril.*, 1997, 68, p. 1128-1131.

Références  
bibliographiques

- GRIFO J.A., TANG Y.X., MUNNE S. et al.  
*Healthy deliveries from biopsied human embryos.*  
Hum. Reprod., 1994, 9, p. 912-916.
- GRIFO J.A., TANG Y.X., MUNNE S.  
*Update in preimplantation genetic diagnosis. Successes, advances and problems.*  
Curr. Opin. Obstet. Gynecol, 1996, 8, p. 135-138.
- HANDYSIDE A.H.  
*Preimplantation Genetic Diagnosis today.*  
Hum. Reprod., 1996, 11, 1, p. 139-151.
- HANDYSIDE A.H., PATTINSON J.K.,  
*Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification.*  
Lancet, 1989, i, 347-349.
- HANDYSIDE A.H., KONGOIANNI E.H.,  
HARDY K. et al.  
*Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification.*  
Nature, 1990, 344, p. 768-770.
- HARDY K., MARTIN K.L., LEESE H-J. et al.  
*Human preimplantation development "in vitro" is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage.*  
Human Reprod., 1990, 5, p. 708-714.
- HARPER J.C., DELHANTY J.D.  
*Detection of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos using FISH.*  
J. Assist reprod. Genet., 1996, 13, p. 137-139.
- HATZINIKOLAOU N.  
*Nature et statut de l'embryon : le point de vue chrétien orthodoxe.*  
Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
- Instruction Donum Vitae.  
Congrégation pour la Doctrine de la foi, 22 février 1987.
- KAHN A.  
*Les pratiques sur l'embryon humain et la dignité de la personne.*  
Actes du colloque du centre Rachi : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
- KAHN A.  
*Perspectives d'avenir.*  
Conférence MGEN, "Bioéthique. Espoirs thérapeutiques, respect éthique".  
Paris, MGEN, 23 octobre 2002.
- KANOVITCH B.  
*Une réflexion juive sur la nature et le statut de l'embryon humain.*  
Troisième Symposium sur la bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
- KRUIP T.A., DEN DAAS J.H.  
*In vitro produced cloned embryos : effects on pregnancy, parturition and offspring.*  
Theriogenology, 1997, 278, 2130-2133.
- La Lettre de l'Académie des sciences.  
*Cellules souches et thérapie cellulaire.*  
N°4 / Été 2002.

## Références bibliographiques

- La Vie.  
*Dossier spécial sur le clonage.*  
16 janvier 2003.
  
- LENOIR N.  
*Aux frontières de la vie : Une éthique biomédicale à la française. Rapport au Premier ministre.*  
La Documentation française, 1991.
  
- L'Express.  
*Dossier spécial "les enjeux du clonage".*  
02 janvier 2003.
  
- LISSENS W., SERMON K.  
*Preimplantation Genetic Diagnosis : current status and new developments.*  
Hum. Reprod., 1997, 12, p. 1756-1761.
  
- LOBEL B.  
*Le statut de l'embryon, position juive.*  
In L'embryon humain, approche multidisciplinaire, sous la direction de B. FEUILLET- LE MINTIER, Economica, 1996, p. 313-317.
  
- Loi n°94-653 du 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain.
  
- Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'Assistance Médicale à la Procréation et au Diagnostic Prénatal.
  
- MANCUSO S., CARUSO A., LANZONE A.  
*Preimplantation Diagnosis for older mothers. Ethical and biological problems of the preimplantation Genetic Diagnosis for older mothers.*  
Hum. Reprod., 1996, 11, p. 2349-2351.
  
- MATHIEU B.  
*Les progrès et les limites de la constitution d'un droit européen de la bioéthique.*  
Conférence de la MGEN "Bioéthique. Espoirs thérapeutiques, respect éthique".  
Paris, MGEN, 23 octobre 2002.
  
- MATTEI J-F.  
*Rapport à Monsieur le Premier ministre sur l'éthique biomédicale.*  
Documentation française, 1993.
  
- MATTEI J-F.  
*Les droits de la vie.*  
Odile Jacob, 1996, p. 34-36.
  
- MATTEI J-F.  
*Les avancées de la génétique.*  
In Philosophie, éthique et droit de la médecine, D. FOLSCHIED, B. FEUILLET - LE MINTIER, J-F. MATTEI. Collection Thémis, P.U.F., 1997, p. 441-467.
  
- MCLAREN A.  
*Recherche sur les embryons in vitro, les différents types de recherches.*  
Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
  
- MIANSONI. C.  
*Des Lois "Bioéthique" comme source de protection de l'identité humaine.*  
INSERM – Actualités.
  
- MÜLLER D.  
*Le débat sur le statut et la protection de l'embryon en éthique protestante.*  
In l'embryon humain, approche multidisciplinaire, sous la direction de B. FEUILLET- LE MINTIER, Economica, 1996, p. 303-311.

Références  
bibliographiques

- MUNNE S., WEIER H.U. GRIFO J.  
*Chromosome mosaicism in human embryos.*  
Biol. Reprod., 1994, 51, p. 373-379.
  
- MUNNE S., ALIKANI M.,  
TOMKIN G. GRIFO J., COHEN J. *Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with chromosome abnormalities.*  
Fertil. Steril., 1995, 64, p. 382-391.
  
- NAU J-Y  
*Quelles perspectives thérapeutiques offre la recherche sur l'embryon ?*  
Le Monde, 17 janvier 2002.
  
- Nuffield Council on Bioethics.  
*Stem cell therapy : the ethical issues.*  
Avril 2000.
  
- Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques.  
*Rapport l'application de la loi du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'Assistance Médicale à la Procréation et au diagnostic prénatal.* Février 1999.
  
- Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques.  
*Rapport sur le "clonage, thérapie cellulaire et utilisation thérapeutique des cellules embryonnaires".*  
23 février 2000.
  
- Ordre National des Médecins.  
*Rapport sur la Procréation Médicalement Assistée : évolution des technologies.*  
Avril 1994.
  
- PEMBREY M.  
*Questions éthiques soulevées par le Diagnostic Génétique préalable à l'implantation.* Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
  
- PLACHOT M.  
*Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire : aspects techniques.*  
Troisième Symposium sur la Bioéthique, Conseil de l'Europe, Strasbourg, décembre 1996.
  
- POLEJAEVA I., CHEN S.H.,  
VAUGT T.D., PAGE R.L. et al.  
*Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells.*  
Nature, 2000, 407, 86-90.
  
- POMPIDOU A.  
*Les aspects éthiques des nouvelles technologies biomédicales et notamment le DPN.*  
Rapport au nom de la Commission de l'Energie, de la Recherche et de la Technologie, Parlement Européen, 4 février 1994.
  
- POMPIDOU A.  
*L'embryon humain entre "chose et personne humaine" ?*  
Actes du colloque du centre Rachi : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
  
- RAEBURN J.A.  
*Preimplantation Diagnosis raises a philosophical dilemma.*  
B.M.J., 311, p. 540.

## Références bibliographiques

- Recommandation 1046 de l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe, relative à l'utilisation de l'embryon et foetus humains à des fins diagnostiques, thérapeutiques, scientifiques, industrielles et commerciales, du 24 septembre 1986.
  
- Recommandation 1100 de l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe, relative à l'utilisation des embryons et foetus humains dans la recherche scientifique, du 2 février 1989.
  
- RIDEOUT W.M., WAKAYAMAT., WUTZ A., EGGAN K. et al.  
*Generation of mice from wild-types and targeted ES cells by nuclear cloning.*  
Nature Genetics, 200, 24, 109-110.
  
- SALVAGE P.  
*La viabilité de l'enfant nouveau-né.*  
RTDC, 1973, p.924
  
- Sciences et Vie  
*Les espoirs thérapeutiques suscités par les cellules souches et les inquiétudes d'ordre éthique attachés aux recherches menées dans ce domaine.*  
Novembre 2001.
  
- Sénat  
*L'assistance médicale à la procréation et à la recherche sur l'embryon.*  
Les documents de travail du Sénat. Série législation comparée.  
Mai 2000.
  
- SERUSCLAT F.  
*Rapport sur les sciences de la vie et les droits de l'Homme : bouleversements sans contrôle ou législation à la française ?*  
J.O., doc.adm. Assemblée nationale, n°2588 et Sénat, n° 262 février 1992.
  
- SIRAT R-S.  
*Le statut de l'embryon.*  
Actes du colloque du centre Rachi : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
  
- SOUSSIS I., HARPER J.C., HANDYSIDE A.H.,  
*Obstétrique outcome of pregnancies resulting from embryos biopsied for preimplantation diagnosis of inherited disease.*  
Baillieres J. Obstet. Gynaecol., 1996, 103, p.784-788.
  
- TARIN J.J., CONAGHAN J., WINSTON R.M.  
*Human embryo biopsy on the second day after insemination for preimplantation diagnosis : removal of a quarter of embryo retards cleavage.*  
Fertil. Steril, 1992, 58, p. 970-976.
  
- TESTART J., SELE B.  
*Le Diagnostic Préimplantatoire, un enjeu pour le XXI<sup>e</sup> siècle.*  
Médecine/Sciences, janvier 1999, 15, p. 90-96.
  
- THERY R.  
*La condition juridique de l'embryon et du foetus.*  
D. 1982, chronique, p. 231.
  
- THEVOZ J-M.  
*Entre nos mains, l'embryon. Recherche bioéthique.*  
Thèse, Genève, Labor et Fides, 1990.

Références  
bibliographiques

- THOMSON J.A., ITSKOVITZ-ELDOR J., SHAPIRO S.S. et al.  
*Embryonic stem cell lines from human blastocysts.*  
Science, 1998, 282, 1145-1147.
  
- UNESCO, Rapport du CIB  
*L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique.*  
Le 6 avril 2001.
  
- VERLINSKY Y., CIESLAK J., EVSIKOV S.  
*Effect of subsequent oocyte and blastomere biopsy on preimplantation development.*  
Hum. Reprod., 1991, 6 (suppl.), p. 136.
  
- VERLINSKY Y., KULIEV A.  
*Human Preimplantation Diagnosis : needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis.*  
Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol., 1994, 8, p. 177-196.
  
- VERSPIEREN P.  
*L'embryon humain dans les grandes religions monothéistes, un point de vue catholique.*  
Actes du colloque du centre Rachi : l'embryon entre chose et personne humaine, Paris, novembre 1995.
  
- VERSPIEREN P.  
*La protection due à l'embryon, la position catholique.*  
In l'embryon humain sous la direction de B. FEUILLET-LE MINTIER, Economica, 1996, p. 291-295.
  
- VIGNON X., CHESNE P., LEBHOURIS D., FLECHON J.E. et al.  
*Developmental potential of bovine embryos reconstructed from enucleated matured oocytes fused with cultured somatic cells.*  
C-R.Acad. Sci. Paris, 1998, 321, 735-745.
  
- VIVILLE S., MESSADDEQ N., FLORI E., GERLINGER P.  
*Preparing for preimplantation genetic diagnosis in France.*  
Hum. Reprod., 1998, 13, 4, p. 1022-1029.
  
- WAKAYAMA T., PERRY A.C.F., ZUCCOTTI M., JOHNSON K.R. et al.  
*Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cells nuclei.*  
Nature, 1998, 394, 369-374.
  
- WARNOCK (Lady)  
*Fécondation et embryologie humaines.*  
Documentation française, juillet 1984, p. 93.
  
- WILMUT I., SCHNIEKE A.E., MC WHIR J., KIND A.J., CAMPBELL K.H.S.  
*Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells.*  
Nature, 1997, 385, 810-813.

Reconnue d'utilité publique par décret en date du 18 février 1992, **la Fondation Robert Schuman** a pour mission de :

- promouvoir l'idéal européen ;
- soutenir tous ceux qui œuvrent pour la démocratie en Europe et dans le monde ;
- contribuer, par tous les moyens, au débat européen et à l'évolution de l'Union ;
- établir des liens et des coopérations avec toutes les institutions qui poursuivent les mêmes buts ;
- favoriser l'étude de la pensée européenne par l'attribution de bourses, le développement de programmes de recherche et le soutien aux publications qui concernent la construction européenne, son passé et son avenir.

Elle est présidée par Monsieur Jean-Dominique Giuliani.

29, bd Raspail - 75007 Paris  
Tél. : 33 1 53 63 83 00  
Fax : 33 1 53 63 83 01  
[www.robert-schuman.org](http://www.robert-schuman.org)

Directeur de la publication : Pascale JOANNIN  
[p.joannin@robert-schuman.org](mailto:p.joannin@robert-schuman.org)

Achévé d'imprimer en novembre 2003