

État de la recherche sur l'embryon humain et propositions (2ème partie)

- Membres Comité d'Éthique de l'Inserm

► **To cite this version:**

| - Membres Comité d'Éthique de l'Inserm. État de la recherche sur l'embryon humain et propositions (2ème partie). 2015. inserm-02111049

HAL Id: inserm-02111049

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02111049>

Submitted on 25 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



État de la recherche
sur l'embryon humain
et propositions
(2^{ème} partie)

Note
du Comité
d'éthique

JUIN
2015

En autorisant la recherche sur l'embryon humain, la loi du 6 août 2013 a modifié le code de la santé publique sur un point important, tant pour la recherche scientifique que sur le plan symbolique. Dans sa note de 2014¹, le comité d'éthique de l'INSERM (CEI) avait souligné l'importance de ce changement législatif au niveau des principes : la loi remplaçait une interdiction de principe avec dérogation à titre exceptionnelle par une autorisation encadrée. Il avait été alors souligné qu'aucun décret n'avait encore suivi. Maintenant, c'est chose faite: le décret 2015-155 du 11 février 2015² détermine les conditions d'application du changement législatif.

Si cette évolution de la loi et la publication du décret doivent être saluées, trois points ont néanmoins suscité encore l'attention et la réflexion du CEI. En l'état :

1. La notion d'étude sur l'embryon n'apparaît plus dans la loi de 2013 où il n'est plus question que de recherche. Qu'est-ce que cela implique d'un point de vue éthique ?

2. La question de l'information et du consentement (libre et éclairé) est fondamentale dans la recherche. Comment la formuler adéquatement dans le domaine de la recherche sur l'embryon ?

3. Il existe actuellement de très nombreux embryons surnuméraires ne répondant plus à un projet parental et qui ont été donnés pour la recherche. Ils sont conservés et répartis dans un grand nombre de centres d'Assistance médicale à la procréation (AMP), mais leur gestion n'est pas organisée. Comment améliorer la situation ?

D'autres questions pourraient être posées. Par exemple, la loi française exige que les embryons sur lesquels une recherche pourrait être menée soient tous issus d'une procédure d'AMP. Autrement dit, il n'est pas permis de créer des embryons pour la recherche. D'autres pays européens le permettent, notamment la Belgique. Un examen des arguments éthiques justifiant ce choix serait judicieux.

1. <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/les-groupes-de-reflexion-thematique-du-comite-d-ethique>

2. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030227232&dateTexte=&categorieLien=id>

1. Études et recherches sur l'embryon humain

Avant 2013, la loi interdisait les recherches mais autorisait les études. L'autorisation des premières a sans doute fait penser que la distinction n'était plus nécessaire et que la loi pouvait se limiter à ne réglementer que les recherches. Les études ne sont donc plus mentionnées dans la loi. Cela a toutefois un effet qui nous paraît problématique : la loi interdisant de transférer à fin de gestation un embryon sur lequel une recherche a été menée, tout embryon ainsi utilisé doit être détruit. Autrement dit, entreprendre une recherche sur un embryon, de quelque nature que ce soit, devrait aboutir à sa destruction, ce qui n'était pas forcément le cas pour les études auparavant. Il existerait un vrai paradoxe si une révision de la loi destinée à améliorer les conditions de la recherche sur l'embryon devait aboutir à ralentir, complexifier, voir interdire des travaux scientifiques jusque-là autorisés.

Si cela ne pose, en effet, pas de problème pour des recherches fondamentales ou des recherches utilisant des cellules souches embryonnaires dont la finalité n'est pas la naissance d'un enfant, il n'en va pas de même quand les études sur l'embryon sont réalisées dans le contexte d'une AMP et donc nécessitent l'implantation après études. Bien que ces dernières, assimilées à des recherches biomédicales, soient désormais encadrées par les dispositions du décret du 11 février 2015, des incertitudes persistent et un certain nombre de questions restent à résoudre comme le comité a pu le constater lors de l'audition d'un chercheur et responsable de centre d'AMP qui l'avait saisi, et de celle du responsable de la direction PEGh de l'Agence de la Biomédecine (ABM).

Différents types de situations et de recherche peuvent être distingués

A. La mise au point ou l'amélioration des techniques utilisées pour le développement et/ou la conservation des embryons in vitro.

Pour améliorer le développement et la conservation des embryons *in vitro*, les biologistes de la reproduction mènent des recherches afin de trouver les conditions et les milieux de développement embryonnaire *in vitro* les plus favorables. Ces recherches aboutissent souvent à des publications dans des revues internationales et contribuent à l'amélioration des résultats de la procréation médicalement assistée (PMA). Comme pour toute recherche biomédicale, trois phases sont à distinguer : la phase expérimentale généralement menée sur des modèles animaux, la phase

préclinique qui peut être menée sur des embryons non congelables et non transférables (embryons ne répondant plus à un projet parental) et la phase clinique menée sur des embryons susceptibles de pouvoir être transférés à fin de gestation (embryons s'inscrivant dans un projet parental). La limite entre la 2^{ème} et la 3^{ème} phase n'est pas toujours nette. Ainsi, des embryons estimés dans un premier temps non transférables et non congelables peuvent être jugés transférables ou congelables au terme de l'étude [1]. La situation inverse peut aussi se manifester, quand les embryons s'inscrivant dans un projet parental sont inclus dans un programme de recherche impliquant leur destruction, par exemple si un diagnostic pré-implantatoire (DPI) a identifié une maladie génétique d'une particulière gravité, à leur niveau.

Quelle que soit la stratégie adoptée, il est envisageable à un moment donné de la recherche, et si toutes les conditions sont réunies, que tout ou partie des embryons soient transférés dans l'utérus et suivis, pour évaluer l'efficacité de la technique et identifier les effets indésirables, s'il y en a.

B. L'identification de marqueurs permettant de distinguer les embryons ayant les meilleures chances de conduire à la naissance d'un enfant en bonne santé.

Une fécondation in vitro (FIV) conduisant en général à la formation de plusieurs embryons, il est légitime de chercher à identifier ceux qui doivent être transférés en priorité, afin de donner les meilleures chances au projet parental de se réaliser. Dans l'idéal, un seul embryon devrait être transféré pour réduire au minimum le risque de grossesse multiple.

Différents types d'approches sont envisageables [2]. L'étude peut être menée en utilisant des méthodes non-invasives basées sur de simples observations de l'embryon [3] ou des analyses de son environnement (milieu de culture) [4,5]. D'autres méthodes sont plus invasives, car elles nécessitent un prélèvement de cellules embryonnaires comme cela est couramment pratiqué pour un diagnostic pré-implantatoire, sans conséquences délétères pour le développement ultérieur de l'embryon. Dans ces conditions, il est possible d'analyser les gènes, les chromosomes et les autres composants des deux cellules prélevées de l'embryon [2]. C'est ainsi que la séquence de la totalité du génome a pu être récemment décrite à partir de biopsies prélevées sur des embryons humains, cinq jours après une FIV [6]. Au stade du blastocyste, l'analyse peut être faite sur les cellules du

trophectoderme, sans toucher aux cellules embryonnaires [7]. A la différence du DPI qui cherche à identifier une anomalie présente chez l'un et/ou l'autre des embryons, pour éviter son développement, l'analyse ici menée cherche à sélectionner les embryons ayant les meilleures capacités de développement. Les essais cliniques réalisés jusqu'à présent n'ont pas toujours donné de résultats satisfaisants [5,8] et les techniques proposées doivent encore être améliorées et validées, notamment grâce à des protocoles de recherche, avant d'être utilisées en pratique clinique [9].

C. La « thérapie » embryonnaire

Au-delà de l'identification de marqueurs biologiques permettant de caractériser les embryons les plus aptes à se développer, la recherche peut avoir pour objet d'agir sur l'embryon *in vitro* afin d'augmenter les chances qu'il conduise à la naissance d'un enfant en bonne santé quand il est transféré à fin de gestation :

- L'intervention peut être non invasive, en introduisant par exemple des substrats dans les milieux de culture susceptibles d'agir sur le métabolisme ou l'expression des gènes de l'embryon.

- L'intervention peut être invasive, mais indirecte, comme par exemple quand la zone pellucide est dilacérée par micromanipulation ou à l'aide d'un laser pour favoriser l'éclosion de l'embryon avant implantation [10].

- Enfin l'intervention peut être faite sur l'embryon lui-même, pour corriger un défaut dont il est porteur. Par exemple, certains embryons fécondés *in vitro* contiennent trois pronuclei au lieu de deux. Ces embryons triploïdes ne peuvent conduire à la naissance d'un enfant viable, ils sont donc détruits. Dans les heures qui suivent la fécondation, il est toutefois possible d'extraire par micromanipulation un des pronuclei supplémentaire et de restaurer la diploïdie. Ce « traitement » a déjà été utilisé avec succès dans l'espèce humaine [11]. Des interventions thérapeutiques de ce type auraient pour effet favorable d'alléger le fardeau imposé aux femmes par la répétition excessive de tentatives de FIV, en mettant à la disposition du projet parental des couples, plus d'embryons susceptibles de pouvoir être transférés. Cela devrait aussi réjouir tous ceux qui s'opposent pour des raisons éthiques à la destruction d'embryons humains, car si toute destruction ne peut être évitée, il y en aurait cependant moins³.

Dans la même optique thérapeutique et pour éviter la transmission à l'enfant de

3. On rappellera que la nature elle-même détruit une grande quantité d'embryons.

pathologies mitochondriales d'origine maternelle, il a été proposé de reconstituer des embryons en transférant par micromanipulation les deux pronuclei contenant le génome nucléaire des futurs parents dans le cytoplasme d'un ovocyte fécondé et énucléé d'une donneuse, ce dernier contenant des mitochondries dépourvues de l'anomalie de l'ADNmt que l'on cherche à éviter [12]. Après un long débat, l'utilisation clinique de cette technique a été approuvée par les autorités sanitaires et le parlement britanniques. Cependant, ce projet est l'objet de vifs débats dans la communauté scientifique et au-delà.

Un débat tout aussi vif s'est développé très récemment concernant la possibilité d'appliquer à l'embryon humain des techniques modifiant l'ADN nucléaire (ingénierie du génome ou *genome editing*). En effet, depuis quelques années, de nouvelles techniques très performantes ont été mises au point pour modifier l'ADN. Par exemple, le système CRISPR-Cas9 permet de remplacer de manière relativement simple et surtout très efficace des séquences de gènes mutés ou délétés, ce qui ouvre des perspectives de thérapie génique très prometteuses [13]. Afin d'évaluer les possibilités d'utiliser la méthode chez les embryons humains, une expérience a été menée sur des embryons triploïdes, donc non transférables, par une équipe chinoise pour voir si CRISPR-Cas9 permettait de remplacer le gène responsable de la β -thalassémie [14]. Les résultats n'ont pas été très concluants (faible efficacité sur le gène cible et modifications indésirables nombreuses), mais les réactions ont été vives, critiquant la démarche et appelant la communauté scientifique à un moratoire ou même à bannir toute recherche ayant pour but de modifier l'ADN d'un embryon humain [15, 16]. En effet, indépendamment des commentaires concernant 1^o l'efficacité et l'innocuité de la méthode, 2^o le risque que la méthode soit utilisée pour répondre à des aspirations triviales ou eugéniques (selon l'argument de la pente glissante) ou 3^o la possibilité de recourir à d'autres traitements pour maîtriser le risque de transmission d'une pathologie génique, c'est le principe même de l'approche qui est contesté, car les modifications induites de l'ADN seraient aussi inscrites dans l'ADN des cellules germinales et donc transmises aux générations suivantes, alors qu'on ignore totalement si elles ne pourraient pas avoir des conséquences imprévues en dehors de l'effet recherché.

Encadrement réglementaire

Le décret du 11 février 2015, ne modifie pratiquement pas les conditions d'autorisation des recherches sur l'embryon qui sont délivrées par l'ABM selon les procédures qui avaient été définies dans le décret 2012-467 du 11 avril 2012.

Par contre, ce décret spécifie les dispositions particulières aux recherches biomédicales menées dans le cadre de l'AMP qui remplacent les études qui ne sont plus mentionnées et y ajoute une procédure administrative complexe avec l'entrée en jeu d'une nouvelle agence sanitaire : l'ANSM. Il est précisé que ces recherches, qui font référence à celles mentionnées à l'article R1121-2 du CSP (recherches non interventionnelles portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les tissus issus du corps humain et les produits cosmétiques ou de tatouage) et celles mentionnées à l'article R1121-3 du CSP (recherches portant sur des techniques ou des stratégies innovantes ou sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits), peuvent être menées sur l'embryon *in vitro* avant son transfert à des fins de gestation. Les autorisations sont délivrées par le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui doit solliciter l'avis de l'ABM. En outre, un comité de protection des personnes, qui doit s'adjoindre, si nécessaire, des praticiens compétents en AMP et en pédiatrie, doit donner son avis sur le projet.

Le code de la santé publique contient donc un article L2151-5-IV mentionnant que « *Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation* » et un article R1125-14, précisant que des recherches peuvent être menées « *sur l'embryon in vitro avant son transfert à des fins de gestation* ». Cet imbroglio ne devrait pas perdurer car, à l'occasion du vote de la loi santé en cours de discussion au parlement, le gouvernement a fait voter un amendement introduisant un nouvel alinéa V à l'article L2151-5 du CSP libellé ainsi: « *Sans préjudice des dispositions prévues au titre IV du livre 1^{er} de la deuxième partie du présent code, des recherches biomédicales menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation peuvent être réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur l'embryon in vitro avant ou après son transfert à des fins de gestation si chaque membre du couple y consent. Ces recherches sont conduites dans les conditions fixées au titre II du livre 1^{er} de la première partie du présent code.* ». Il serait probablement souhaitable que l'ABM

reste seul ou principal maître d'œuvre car l'ANSM n'a pas d'expertise en matière d'AMP.

Enfin un autre décret du 14 mars 2012 précise les conditions d'autorisation des procédés biologiques utilisés en AMP et de leurs modifications. La liste des procédés biologiques concernés est établie par arrêté ministériel après consultation de l'ABM. Ces procédés doivent être évalués annuellement par cette dernière. Les techniques (soit existantes au moment de la publication de l'arrêté, soit nouvelles) visant à améliorer les procédés sont autorisées par le directeur général de l'ABM après avis motivé de son conseil d'orientation et sont publiées sur son site internet [17]. Les nouvelles techniques doivent être autorisées par l'ABM après avoir recueilli l'avis de l'ANSM quand la technique fait intervenir un produit entrant en contact avec les embryons⁴. Quand elle refuse l'inscription d'un procédé, l'agence peut recommander que soient conduites des « recherches biomédicales » dans les conditions mentionnées par le décret du 11 février 2015.

Réflexions et propositions

La loi du 6 août 2013 autorise la recherche et a supprimé les études sur l'embryon. On pouvait supposer que cette mesure salubre conduirait à un dispositif réglementaire simplifié. Malheureusement, ce n'est pas le cas : les recherches menées sur l'embryon peuvent dépendre de trois régimes réglementaires différents qui, de plus, sont gérés par deux organismes différents, l'ABM et l'ANSM. Cela implique deux types d'évaluation éthique différentes, menées, d'une part par le conseil d'orientation de l'ABM, quand il s'agit de recherches impliquant la destruction d'embryons – mais aussi quand il s'agit de la mise au point de nouvelles techniques ou de leurs modifications (décret du 14 mars 2012) – et d'autre part par un comité de protection des personnes, quand il s'agit de recherches menées dans le cadre d'une AMP (décret du 11 février 2015). Il n'est pas certain que ce dispositif complexe, source parfois d'ambiguïtés pour les praticiens et les chercheurs, permette de répondre de manière satisfaisante à l'ensemble des questions scientifiques et éthiques posées par la recherche sur l'embryon humain *in vitro*.

Cette situation s'explique sans doute par la longue (et parfois chaotique) histoire qu'a connue l'encadrement de la recherche sur l'embryon depuis 30 ans en France

4. On devrait aussi se demander pourquoi certaines techniques, devenues obsolètes, sont tout de même encore utilisées.

(voir la note du CEI de juin 2014, ainsi que la prochaine réunion *Journée Santé et Recherche* du 7 octobre 2015 où ces questions seront de nouveau abordées). Elle peut encore être expliquée par la complexité et le caractère sensible des questions éthiques posées, qui ne permettent pas d'inscrire facilement la recherche sur l'embryon dans les dispositifs habituels de la recherche biomédicale et qui justifient de lui appliquer des procédures qui tiennent compte de ses spécificités. Elle reflète enfin l'insuffisante identification des actes concernant l'embryon *in vitro* et des modalités de sa prise en charge dans le cadre de l'AMP. Le décret du 14 mars 2012 relatif aux procédés biologiques utilisés en AMP mentionne la fécondation *in vitro* et la conservation des embryons, mais ne reconnaît pas les actes spécifiques à la prise en charge des embryons *in vitro* au laboratoire. Cette prise en charge est implicitement reconnue dans la mesure où la FIV implique une culture embryonnaire, mais la durée de cette dernière et le type d'interventions pratiquées à cette occasion peuvent être très diverses. A d'autres occasions, des spécificités sont d'ailleurs reconnues, puisque la réglementation et la nomenclature des actes de biologie médicale distinguent deux techniques différentes de fécondation (FIV/ICSI) et deux techniques différentes de congélation embryonnaire (congélation lente/vitrification) [17].

Enfin la nouvelle réglementation mise en œuvre avec le décret du 11 février 2015 ne répond pas à l'ensemble des situations possibles. Les recherches menées sur un embryon *in vitro*, avec transfert éventuel à fin de gestation, sont parfois non-interventionnelles, mais peuvent être aussi interventionnelles, sans l'utilisation de produits thérapeutiques annexes ou de dispositifs médicaux, comme précisé plus haut.

Ni objet ni personne, l'embryon *in vitro* a une valeur particulière comme l'avait souligné le CEI dans sa note précédente [18]. Il a une valeur intrinsèque liée à son humanité et à sa potentialité de personne qui ne s'exprimera que s'il est transféré *in utero* à fin de gestation. Il a aussi une valeur extrinsèque pour le couple, qui motive les « soins » qui lui sont accordés pendant son séjour *in vitro* et la décision qui sera prise par ceux qui sont à son origine, de le faire transférer *in utero* ou non à fin de gestation.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent tous les projets de recherche réalisés à l'occasion d'une AMP. De plus, une tentative de FIV conduit en général à la création de plusieurs embryons dont certains seront transférables et d'autres non. Ces

différentes situations peuvent coexister dans un même projet de recherche et devraient être prises en compte dans l'information donnée et les consentements recueillis.

Considérant ces particularités et la diversité des recherches envisageables, il est peu légitime de mettre en place des procédures d'évaluation et d'autorisation très différentes. Les seules distinctions qui devraient être faites dans les protocoles de recherche et dans les textes réglementaires sont : « projet parental ou non » et « transfert *in utero* potentiel ou non ».

Il serait aussi souhaitable que soit supprimée la disposition législative prévoyant que « Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation » (CSP, art. L2151-5-IV). Cette suppression éviterait toute ambiguïté et serait préférable à l'ajout d'un nouvel alinéa contredisant un autre alinéa du même article.⁵

Propositions :

- Suppression de l'article L2151-5-IV du code de la santé publique.
- Les seules distinctions qui devraient être faites dans les protocoles de recherche et dans les textes réglementaires sont « projet parental ou non » et « transfert *in utero* potentiel ou non ».
- Procédure unique et simplifiée pour l'autorisation de toutes les recherches sur l'embryon humain *in vitro* assurée par un seul organisme. Cet organisme pourrait être l'Agence de la Biomédecine qui possède toutes les compétences scientifiques et éthiques nécessaires et qui pourrait s'appuyer sur des avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament chaque fois que nécessaire (recherches portant sur des produits thérapeutiques annexes et dispositifs médicaux nécessitant une autorisation de mise sur le marché).
- Quand la recherche est menée sur des embryons dont tout ou partie est susceptible d'être transféré à fin de gestation, l'Agence de la Biomédecine pourrait demander que soit sollicité l'avis d'un comité de protection des personnes si elle l'estime nécessaire.

5. Les enjeux et les conséquences des recherches pouvant être assimilées à une thérapie germinale suscitent des questions supplémentaires que le CEI n'a pas traitées à ce stade de sa réflexion.

2. Le consentement libre et éclairé

L'exigence du recueil du consentement est affirmée dans le décret de février 2015 (art. R1125-16), ce qui ne constitue pas une surprise, vu qu'il s'agit d'une exigence éthique fondamentale, liée au respect de la volonté des personnes concernées. Ce consentement doit être donné par écrit.

Une question souvent soulevée à ce propos est celle de la spécificité ou de l'étendue du consentement: le consentement donné par le couple doit-il être limité à une recherche précise projetée, à des recherches dans un domaine (AMP ou cellules souches) ou être général (pour toute recherche impliquant des embryons) ?

L'ABM a élaboré des formulaires harmonisés de recueil du consentement et un guide d'aide au recueil du consentement. Ces formulaires de consentement doivent être accompagnés d'une brochure d'information des couples, non encore disponible. Ils concernent trois catégories d'embryons qui peuvent être donnés à la recherche: les embryons écartés à l'occasion d'un DPI, les embryons non-transférables et les embryons surnuméraires (pour lesquels il n'existe plus de projet parental).

L'idée de recueillir un consentement global incluant différents types de recherche se comprend. Il apparaît en effet difficile, voire impossible de gérer des consentements trop spécifiques, où chaque couple choisirait « à la carte ». Le principe est de pouvoir accepter ou de refuser en globalité certaines recherches. Encore faut-il que l'information soit suffisamment claire sur la nature des recherches potentielles. L'Agence propose une étendue large du consentement, puisqu'on lit dans les formulaires proposés: « Les embryons peuvent être utilisés pour différents programmes de recherche. Un des objectifs peut être la préparation de lignées de cellules souches, qui peuvent se multiplier aisément en fonction des besoins de la recherche. » Il nous semble que ces documents, qui donnent l'impression d'être complètement centrés sur les cellules souches embryonnaires, devraient prendre en compte et énoncer, sans pour autant rentrer dans des détails complexes, les différents types de recherches possibles. Il est important que le public comprenne que les recherches sur l'embryon ne se réduisent pas aux seules cellules souches. Il conviendrait de mentionner explicitement les grands cadres de recherches possibles: un accord collectif avec les chercheurs serait ici nécessaire pour déterminer les trois ou quatre grandes catégories de recherches, catégories suffisamment larges, mais explicites afin de couvrir les recherches à venir. Cela

éviterait de réduire le sujet de la recherche aux cellules souches, d'autant que ce sujet a parfois radicalisé le débat et fait oublier d'autres enjeux de recherche tout aussi importants.

La mise en lumière des différentes catégories de recherches possibles est importante d'un point de vue éthique, pour assurer une bonne compréhension de la part des couples et donc la légitimité de leur consentement. Une des catégories qui ne peut être ignorée est celle du cadre des recherches sur des techniques d'assistance médicale à la procréation, nécessitant des embryons hors projet parental, pour valider la faisabilité, la fiabilité et l'efficacité de ces techniques. Une information spécifique permettra au couple de comprendre que des recherches sur l'embryon visant à améliorer les pratiques médicales et à optimiser les chances de réussite de l'AMP existent et sont nécessaires.

Par ailleurs, le cas de la recherche sur des embryons s'inscrivant dans un projet parental, c'est à dire à même d'être transférés *in utero*, n'est à ce jour pas prise en compte. Il nous semble que ce cas de figure nécessiterait une procédure d'information et de consentement bien spécifique et distincte de la précédente. En effet, cette recherche a pour finalité le transfert des embryons dans le corps de la femme et le suivi d'une grossesse particulière s'inscrivant dans le programme de recherche. Il conviendrait que des informations spécifiques soient données sur les aspects qui impliquent la femme, le transfert des embryons, la balance bénéfices/risques, ainsi que les conditions de suivi durant la grossesse et à la naissance. La prise de risque et les niveaux de décision (suivi de la grossesse, décision concernant l'enfant en cas d'anomalies) étant plus importants pour la femme que pour l'homme au sein du couple, nous pensons que les éléments de consentement pour les points qui concernent et impliquent plus spécifiquement la femme devront être soulignés et précisés. Il pourrait être proposé que, conjointement aux autorisations de recherche données par l'ABM, la validation des démarches d'information et de consentement soit confiée à une structure d'éthique de la recherche compétente et indépendante, afin de juger des mesures nécessaires à la protection des personnes et des démarches d'information et de consentement dans la recherche biomédicale.

Enfin, il serait souhaitable que les personnes ayant donné des embryons à la recherche soient tenues informées non seulement de manière personnalisée, mais aussi de manière plus générale, sous forme de documents publiés régulièrement et

faisant état de l'ensemble des résultats obtenus grâce aux recherches menées sur l'embryon humain. Cette question du retour d'information (appelée également information en continu) est une forme de respect dû au couple ; elle participe également au principe de transparence concernant ce qu'il est advenu des embryons, et à un effort de pédagogie collective, qui permet, comme dans toute autre domaine de la recherche, de communiquer sur les avancées dans ce domaine.

L'ensemble des éléments concernant l'information et le consentement pourraient être regroupés dans un site internet du même type que ceux existant dans d'autres pays (<https://www.embryodonation.org>).

3. La gestion des embryons surnuméraires et donnés à la recherche

Dans un contexte marqué par le nouveau régime d'autorisation de la recherche sur l'embryon, et tenant compte du très grand nombre d'embryons disponibles pour cette activité – les embryons qui ne s'inscrivent plus dans un projet parental –, il serait nécessaire que la conservation et la cession de ces embryons soit mieux structurée. Une réunion a été organisée le 11 mars 2015 par le CEI et l'ITMO BCDE avec des représentants du secrétariat d'état à la recherche et de l'ABM, des chercheurs et des praticiens de l'AMP et des experts en centres de ressource biologique pour en discuter.

La très grande majorité des centres d'AMP concernés souhaite un regroupement des embryons conservés et donnés à la recherche. Cette structuration, interface entre les laboratoires à l'origine des embryons et les équipes de recherche, améliorerait la qualité technique, scientifique et éthique des activités, mais favoriserait aussi leur contrôle institutionnel.

Deux modèles sont envisageables, les *réseaux* du type Germethèque avec conservation des embryons dans leurs laboratoires d'origine, ou regroupement des embryons dans une *structure* dédiée : dans un nombre limité d'embryothèques réparties sur le territoire national ou dans une embryothèque nationale. Un grand nombre de centres d'AMP semble en faveur de ce second modèle. Dans tous les cas, un certain nombre de conditions devraient être considérées :

* la structure devra répondre aux critères de sécurité des échantillons, protection des données personnelles, traçabilité des échantillons, comité de pilotage scientifique de toute biobanque.

- Accompagnement des embryons par toutes les données cliniques et biologiques permettant leur utilisation.
- Extension de l'activité à des embryons non transférables et non congelables, mais susceptibles de présenter un intérêt pour la recherche (zygotes à trois pronuclei, embryons avec anomalie génique ou chromosomique découverte par DPI).
- Respect de la volonté des personnes ayant donné les embryons à la recherche.
- Respect de l'anonymat des personnes, des paillettes et des données.
- Modalités de consentement adaptées (point déjà souligné précédemment). Plus qu'un consentement spécifique pour chaque projet de recherche, une information générale sur les résultats de la recherche adressée *a posteriori* aux personnes qui ont donné les embryons semble indispensable.
- Compétences des centres assurant la conservation en matière de congélation/décongélation de culture et de préparation des embryons pour les besoins des équipes de recherche (les adosser à des laboratoires autorisés pour les activités biologiques de FIV).
- Etablissement de procédures simples et offrant toutes les garanties techniques, éthiques et administratives, afin d'assurer le transfert d'embryons et des données les accompagnant vers les centres de conservation et les équipes de recherche.
- Reconnaissance des différents acteurs impliqués dans la chaîne ayant conduit à l'utilisation des embryons pour la recherche (publications ou autre).
- Modalités de financement des activités.

Références

[1] Poulain M, Hesters L, Sanglier T, de Bantel A, Fanchin R, Frydman N, Grynberg M. Is it acceptable to destroy or include human embryos before day 5 in research programmes? *Reprod Biomed Online*. 2014, 28(4): 522-9.

[2] Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*. 2015 Jan 6 [Epub ahead of print].

[3] Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, Behr B, De Jonge CJ, Baer TM, Reijo Pera RA. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. *Nat Biotechnol.* 2010, 28(10): 1115-21.

[4] Gardner DK, Wale PL, Collins R, Lane M. Glucose consumption of single post-compaction human embryos is predictive of embryo sex and live birth outcome. *Hum Reprod* 2011, 26: 1981–6.

[5] Vergouw CG, Heymans MW, Hardarson T, Sfontouris IA, Economou KA, Ahlström A, Rogberg L, Lainas TG, Sakkas D, Kieslinger DC, Kosteljik EH, Hompes PG, Schats R, Lambalk CB. No evidence that embryo selection by near-infrared spectroscopy in addition to morphology is able to improve live birth rates: results from an individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014, 29(3): 455-61.

[6] Peters BA, Kermani BG, Alferov O, Agarwal MR, McElwain MA, Gulbahce N, Hayden DM, Tang YT, Zhang RY, Tearle R, Crain B, Prates R, Berkeley A, Munné S, Drmanac R. Detection and phasing of single base de novo mutations in biopsies from human in vitro fertilized embryos by advanced whole-genome sequencing. *Genome Res.* 2015, 25(3): 426-34.

[7] Jones GM, Cram DS, Song B, Kokkali G, Pantos K, Trounson AO. Novel strategy with potential to identify developmentally competent IVF blastocysts. *Hum Reprod.* 2008, 23(8):1748-59.

[8] Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, Treff NR, Scott RT Jr. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013,100:1 00–7.

[9] Scott RT Jr, Treff NR. Assessing the reproductive competence of individual embryos: a proposal for the validation of new “-omics” technologies. *Fertil Steril* 2010, 94: 791–4.

[10] Carney SK¹, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD001894.

[11] Rosenbusch BE. Selective microsurgical removal of a pronucleus from tripronuclear human oocytes to restore diploidy: disregarded but valuable? *Fertil Steril.* 2009, 92(3): 897-903.

[12] Richardson J, Irving L, Hyslop LA, Choudhary M, Murdoch A, Turnbull DM, Herbert M. Concise reviews: Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Stem Cells*. 2015, 33(3): 639-45.

[13] Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol*. 2014, 32(4): 347-55.

[14] Puping Liang , Yanwen Xu , Xiya Zhang , Chenhui Ding , Rui Huang, Zhen Zhang, Jie Lv, Xiaowei Xie, Yuxi Chen, Yujing Li, Ying Sun, Yaofu Bai, Zhou Songyang, Wenbin Ma, Canquan Zhou and Junjiu Huang CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes *Protein & Cell* 2015, (sous presse)

[15] Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature*. 2015, 26, 519(7544): 410-1.

[16] Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, Corn JE, Daley GQ, Doudna JA, Fenner M, Greely HT, Jinek M, Martin GS, Penhoet E, Puck J, Sternberg SH, Weissman JS, Yamamoto KR. *Biotechnology*. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015, 348 (6230):36-8.

[17] Agence de la Biomédecine. Listes des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP et des techniques visant à améliorer les procédés biologiques autorisés, 2013.

[18] Note du comité d'éthique de l'Inserm, Etat de la recherche sur l'embryon humain et propositions. 2014. <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/les-groupes-de-reflexion-thematique-du-comite-d-ethique>.

Annexes :

Personnes auditionnées sur la thématique Etudes et recherches :

- Nelly Frydman, Dominique Royère

Participants à la réunion du 11 mars 2015 :

- CEI : Hervé Chneiweiss, Pierre Jouannet, Bernard Baertschi, Grégoire Moutel, Catherine Bourgain, Marc Brodin, François Hirsch, Marie-Françoise Vern
- ITMO BCDE : Patricia Fauque, Fabrice Guérif, Jean-François Guérin, Catherine Patrat, Christine Lemaitre
- Agence de la Biomédecine : Anne Courrèges, Samuel Arrabal
- Secrétariat d'état Enseignement supérieur-Recherche : Estelle Echard, Madeleine Duc-Dodon

Comité d'éthique de l'Inserm
Groupe de travail : État de la recherche sur l'embryon humain et propositions (2^e partie)
Pierre Jouannet, 10 juin 2015

- Infrastructure Biobanques-INSERM : Georges Dagher, Emmanuelle Rial Sebbag
- BLEFCO : Patrice Clément, Nelly Frydman
- GERMETHEQUE : Louis Bujan