



HAL
open science

De la recherche à la thérapie embryonnaire

Bernard Baertschi, Marc Brodin, Christine Dosquet, Pierre Jouannet,
Anne-Sophie Lapointe, Jennifer Merchant, Grégoire Moutel

► **To cite this version:**

Bernard Baertschi, Marc Brodin, Christine Dosquet, Pierre Jouannet, Anne-Sophie Lapointe, et al..
De la recherche à la thérapie embryonnaire. 2017. inserm-02111038

HAL Id: inserm-02111038

<https://inserm.hal.science/inserm-02111038>

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.



Inserm

La science pour la santé
From science to health

De la recherche à la
thérapie embryonnaire

Comité d'éthique
de l'Inserm

Groupe "Embryon et Développement"

Décembre
2017

Avoir un enfant à soi

L'être humain, comme d'ailleurs tout être vivant, relève déjà Aristote, possède « une tendance naturelle à laisser après soi un autre être semblable à soi ». ¹ C'est cette tendance, selon lui encore, qui est le fondement naturel de l'union conjugale – un fondement naturel auquel s'ajoutent bien sûr des fondements sociaux. Notre conception du naturel a bien changé depuis les Grecs, mais la tendance en question reste visible dans nos sociétés modernes encore. L'existence d'une Assistance médicale à la procréation (AMP) en est une preuve: les êtres humains désirent pour la plupart avoir des enfants lorsqu'ils s'unissent, et des enfants « à eux ». ² Ainsi, quand ils souffrent d'infertilité, ce n'est pas vers l'adoption que la plupart d'entre eux se tournent, ³ mais vers la médecine, afin qu'elle les aide à surmonter les obstacles que la nature dresse devant eux et leur désir d'enfant – paradoxalement, la nature s'oppose ici à une tendance elle-même en partie naturelle.

Pendant longtemps les possibilités d'AMP se sont réduites à l'insémination artificielle, qu'elle soit faite avec les spermatozoïdes du conjoint ou avec ceux d'un donneur. Mais l'AMP a connu une expansion extraordinaire et a considérablement ouvert le champ des possibles quand est née Louise Brown en 1978. Pour mettre au point la fécondation *in vitro* (FIV), il a fallu mener des recherches sur des embryons humains. Cela est toujours nécessaire si l'on veut améliorer et évaluer ces techniques pour le bien des personnes infertiles, mais aussi pour celui des enfants. Ainsi, en 2016, on s'est rendu compte lors d'une étude réalisée sur des enfants nés par AMP, que ces derniers présentaient un risque de troubles du développement plus ou moins élevé à l'âge de 5 ans, en fonction du milieu de culture choisi lors de la fécondation *in vitro*. ⁴ Il est donc nécessaire de pousser la recherche de ce côté pour mettre au point des milieux plus sûrs encore.

1. Aristote, *La Politique*, Paris, Vrin, 1970, p. 25.

2. Les parents désirent aussi *procréer*, avec tout ce que cela implique en termes d'investissement personnel, y compris pour la gestation et l'accouchement.

3. S'ils ne se tournent pas vers l'adoption, c'est aussi pour des raisons de faisabilité. En France, il y a environ 800 enfants déclarés adoptables chaque année alors qu'on estime qu'il y a à peu près 25 000 couples ou personnes agréées, c'est-à-dire qui ont accompli toutes les démarches jusqu'au bout pour adopter.

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

Soigner plutôt qu'éliminer

Les parents désirent avoir un enfant, certes, mais aussi un enfant en bonne santé. Lorsque qu'une pathologie d'origine génétique ou chromosomique est déjà connue chez un couple, il est devenu possible depuis les années 1990 de diagnostiquer la pathologie chez les embryons issus des gamètes du couple avant l'implantation et de ne pas transférer dans l'utérus un embryon qui en est porteur. Donc, dès lors que la pathologie grave recherchée est détectée chez un embryon par le moyen d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), ledit embryon n'est pas transféré dans l'utérus. Parallèlement et depuis longtemps, bien des parents choisissent d'interrompre la grossesse si un diagnostic prénatal (DPN) décèle chez le fœtus en gestation une anomalie chromosomique ou un syndrome malformatif grave. En ce qui concerne les embryons, on parle parfois de « tri », terme qui comporte une évaluation morale négative implicite. Il y a plusieurs raisons à cela, qui sont d'ailleurs sources de débats, mais l'une d'entre elles est que l'embryon est alors écarté: à cause de certaines de ses caractéristiques, il est détruit ou donné à la recherche. Certes, l'embryon n'est pas considéré juridiquement comme une personne par le droit français. Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) l'a en conséquence défini comme « personne humaine potentielle » (PHP),⁵ ce qui souligne justement qu'il n'est pas une personne. Sur le plan philosophique, on dira dans le même sens: tous les citoyennes et citoyens français sont des Présidentes et des Présidents *potentiels* de la République, ce qui signifie justement qu'ils *ne* sont *pas* des Présidentes et des Présidents de la République. Cependant, détruire un embryon susceptible de devenir un être humain n'est jamais une solution optimale et peut être une source de souffrance pour le couple à l'origine du projet parental; c'est d'autant plus le cas si tous les embryons obtenus sont porteurs de telles pathologies graves, ce qui arrive malheureusement parfois.

Une meilleure solution serait évidemment de les soigner ou de les traiter, voire de les guérir. Un certain nombre de recherches menées actuellement vont justement dans cette direction, et les bienfaits qu'elles laissent espérer constituent une justification forte de la recherche faite sur les embryons, qu'on peut dire, en un certain sens, à leur bénéfice. Cette affirmation semble paradoxale, vu que pour mettre au point les thérapies embryonnaires, il faut mener des études invasives dont certaines se soldent par la destruction d'embryons; mais on ne doit pas perdre de vue que c'est au bénéfice d'autres embryons qui pourront conduire à la naissance d'enfants en bonne santé qui, eux, sont des personnes. Il faut souligner ici que le fait de soigner un embryon ne fait pas de lui une personne: tous les êtres vivants sont susceptibles de recevoir des soins, mais bien peu d'êtres vivants sont des personnes; en outre, le fait que l'embryon soit un être vivant particulièrement vulnérable n'en fait pas non plus une personne, quoiqu'il soit la source d'une exigence de sollicitude et de

5. CCNE, Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques (Avis n° 1), 22 mai 1984.

respect en tant que personne potentielle.⁶

Ainsi, la recherche sur les embryons peut bénéficier aux embryons eux-mêmes, *directement* ou *indirectement*.⁷ Elle bénéficie *indirectement* aux embryons futurs et elle bénéficie *directement* à l'embryon lui-même quand, dans un deuxième temps, il peut être transféré dans l'utérus à fin de gestation comme le prévoit la loi depuis 2016 (CSP, L 2151-5), ce qu'a confirmé le Conseil Constitutionnel en considérant que ces essais cliniques ne conduisent pas à exposer l'embryon à un risque disproportionné par rapport au bénéfice attendu.⁸

Plusieurs approches thérapeutiques en faveur de l'embryon sont actuellement en développement; elles sont la source de nombreuses recherches. Deux d'entre elles au moins ont déjà été cliniquement utilisées dans le but de faire naître un enfant; ce sont le *don de mitochondries* et le *traitement de la triploïdie*; elles font l'objet de la présente note du CEI.

Avant de les examiner plus précisément, il faut relever que, de manière générale, on doit distinguer quatre cas d'espèce:

1° Le *tri des embryons*, lorsque l'on décide de ne pas transférer un embryon et de l'éliminer, car il est jugé anormal (par exemple, il est triploïde) ou inapte au développement (par exemple, il souffre d'anomalies morphologiques). On fait aussi un tri quand, dans une cohorte embryonnaire, on choisit de transférer certains embryons plutôt que d'autres, car leurs caractéristiques offrent de meilleures chances de grossesse.

2° La *destruction des embryons*, qui concerne d'abord les embryons atteints de pathologies, mais parfois aussi des embryons normaux, pour répondre au choix de personnes qui ne souhaitent pas poursuivre une conservation d'embryons congelés dans le cadre d'un projet parental.

3° Le *traitement des embryons*, qui concerne des embryons atteints de pathologies qu'on peut traiter.

4° La *reconstitution d'embryons* à partir de plusieurs sources embryonnaires.

La restauration de la diploïdie est un traitement proprement dit (3), alors que le don de mitochondries implique encore la reconstitution d'un embryon (4).⁹

6. À la question posée par Pierre Jouannet: « Comparer l'embryon de quelques jours à un patient, est-ce vouloir l'assimiler à une personne ? » (L'embryon sujet: patient d'une médecine de l'embryon ? L'embryon objet: quelle recherche et pour qui ?, in Pierre Jouannet et Catherine Paley-Vincent, *L'embryon, le fœtus et l'enfant*, Paris, ESKA, 2009, p. 78), il faut bien sûr répondre par la négative. « Être un patient » n'implique pas « être une personne ».

7. Pierre Jouannet, *ibid.*, p. 83.

8. Le Conseil Constitutionnel considère que « soumettre à essais cliniques des techniques en cours de développement et destinées à améliorer l'efficacité des méthodes de procréation médicalement assistée ou à prévenir ou soigner des pathologies chez l'embryon » est nécessaire et « que ces essais cliniques, qui sont menés au bénéfice de l'embryon lui-même ou de la recherche en matière de procréation médicalement assistée, ne conduisent pas à exposer l'embryon à un risque sans proportion avec le bénéfice attendu » (Décision du Conseil Constitutionnel n° 2015-727, DC du 21 janvier 2016).

9. C'est pourquoi certains auteurs contestent qu'il s'agisse dans ce cas de thérapie proprement dite, puisqu'il n'est pas question de soigner un individu existant, mais d'en créer un, qui soit en bonne santé (Tina Rulli, The Mitochondrial Replacement 'Therapy' Myth, *Bioethics*, 2017, vol. 31/5, p. 368-374). Il reste que le contexte du don de mitochondries est bien un contexte thérapeutique.

Une question qui se pose immédiatement lorsqu'il est question de traiter des embryons est celle de savoir s'il s'agit de thérapie génique germinale. Comme cette dernière est interdite et que ces deux approches ont déjà été utilisées, il est manifeste qu'il n'en a pas été jugé ainsi. La raison en est qu'elles ne consistent pas en des modifications de la structure des gènes eux-mêmes, que ce soit au niveau du noyau (les gènes nucléaires) ou des mitochondries, mais cela pourrait être contesté si, à l'instar de certains auteurs, on considère que « le but de la thérapie génique [consiste à] introduire des cellules transgéniques dans la lignée germinale ou dans une population de cellules somatiques. Cette thérapie devrait non seulement permettre le traitement de la personne traitée, mais certains de ses gamètes devraient aussi porter le génotype corrigé ».¹⁰

C'est en effet parce que les mitochondries contiennent de l'ADN qu'on a parlé de thérapie génique, et même de thérapie génique germinale à son sujet, vu qu'on agit au niveau de l'embryon et que les modifications induites seront transmises aux générations suivantes si l'embryon concerné conduit à la naissance d'une fille.¹¹ Cette manière de voir tend toutefois à mettre entre parenthèses le fait qu'aucune intervention sur le génome nucléaire n'a lieu – il demeure dans son intégrité – et que les gènes mitochondriaux ne sont pas non plus manipulés.

Ainsi, le don de mitochondries reste différent de l'ingénierie du génome utilisant une méthode comme CRISPR-Cas9, qui vise explicitement une modification de la structure des gènes nucléaires. Cette dernière a fait l'objet d'une prise de position du CEI en février 2016, qui recommandait de « respecter l'interdiction de toute modification du génome nucléaire germinal à visée reproductive dans l'espèce humaine, et n'appuyer aucune demande de modification des conditions légales avant que les incertitudes concernant les risques ne soient clairement évaluées, et avant qu'une concertation élargie incluant les multiples partenaires de la société civile n'ait statué sur ce scénario ».¹²

10. «The goal of germ-line gene therapy is the more ambitious: to introduce transgenic cells into the germ line as well as into the somatic cell population. Not only should this therapy achieve a cure of the person treated, but some gametes could also carry the corrected genotype », A. Griffiths & al., *An Introduction to Genetic Analysis*, 2000, disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21859/>.

11. National Academy of Science (NAS), *Mitochondrial Replacement Techniques*, Washington DC, The National Academy Press, 2016, p. 119 sqq. Il faut aussi relever que les mitochondries apportées par les spermatozoïdes sont détruites dans les premières heures suivant la fécondation par un mécanisme qui est étudié chez les mammifères.

12. Disponible à : <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/saisines-et-notes-du-comite-d-ethique>.

La recherche au service des enfants futurs

Si l'on veut pouvoir soigner correctement des embryons, il faut baser les thérapies sur des recherches qui porteront inmanquablement sur des embryons d'autres espèces, mais aussi sur des embryons humains. En effet, le développement embryonnaire précoce et les mécanismes le régulant sont différents d'une espèce à une autre¹³. Toutefois, au fur et à mesure que les techniques deviendront plus sûres et plus efficaces, le nombre d'embryons détruits diminuera et, à terme, le bénéfice pour les enfants futurs pourrait se révéler considérable. Les deux approches dont il est question dans cette note sont déjà suffisamment mûres pour avoir permis, chacune, la naissance d'enfants vivants et, du moins jusqu'à maintenant et autant qu'on le sache, en bonne santé. La recherche sur l'embryon a dans les deux cas débouché sur des applications cliniques, même si les résultats acquis lors des recherches précliniques peuvent être considérés comme encore insuffisants.

Le don de mitochondries

Le don de mitochondries a pour objectif d'empêcher la transmission de défauts mitochondriaux maternels à l'origine de maladies souvent sévères chez l'enfant. Ces altérations sont liées à des mutations de l'ADN constituant le génome mitochondrial. Les mitochondries sont des organelles qui produisent l'énergie de nos cellules à partir de métabolites du glucose et d'oxygène. Les constituants de la mitochondrie sont en partie codés par un génome propre à la mitochondrie (37 gènes) et en partie par le génome nucléaire (une soixantaine de gènes). L'échange de mitochondries consiste à substituer aux mitochondries de la mère celles d'une donneuse. D'où l'expression d'« enfant aux trois parents » employée par certains, puisqu'en plus du père, deux femmes contribuent génétiquement à la création de cet enfant. Cette expression est toutefois trompeuse, car l'expression pourrait être tout autant utilisée en cas de don d'ovocyte où deux femmes contribuent biologiquement à la création de l'enfant (maternité génétique *plus* maternité gestationnelle). Comme on le verra, la maternité ne peut être réduite à sa seule dimension génétique.

Lors de la fécondation, seules les mitochondries de l'ovule sont transmises à l'embryon; les maladies mitochondriales sont donc à transmission maternelle. Pour éviter ce risque, il est envisagé d'utiliser l'ovocyte d'une donneuse dont on retirerait le génome nucléaire pour le remplacer par celui de la femme atteinte par la maladie.

Cela peut être fait juste avant la fécondation (*spindle transfer*), mais la manipulation est délicate, car à ce stade, les chromosomes sont organisés autour d'un fuseau mitotique, une structure très fragile. De plus, il est inévitable qu'en même temps un peu de cytoplasme

13. Hélène Jammes, Patricia Faulque & Pierre Jouannet, Apport de l'expérimentation animale dans l'étude de la reproduction, de la procréation médicale assistée et du développement, *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 2010, vol. 194/2, p. 301-317. Voir aussi Elo Madissoon & al., Differences in Gene Expression Between Mouse and Human for Dynamically Regulated Genes in Early Embryo, *Plos One*, 2014, vol. 9/8, p. 1-10.

contenant des mitochondries pathologiques soit transféré. Il est aussi possible d'agir juste après la fécondation, quand les pronoyaux d'origine paternelle et maternelle sont bien visibles et plus facilement transférables (*pronuclear transfer*); on agit donc après que l'embryon est constitué. Dans le premier cas, c'est un ovocyte qui est énucléé, alors que dans le second, c'est un embryon précoce,¹⁴ ce qui, souligne John Zhang, peut poser un problème éthique dans certaines conceptions religieuses. C'est pourquoi son équipe a utilisé la première technique, le *spindle transfer*, pour aider une femme atteinte du syndrome de Leigh à avoir un enfant en bonne santé. Un blastocyste mâle a été transféré dont 5.7% des mitochondries restaient porteuses de la mutation de l'ADN mitochondrial que l'on cherchait à éviter. Dans le syndrome de Leigh, un taux de mitochondries atteintes inférieur à 10% est en général associé à une absence de symptôme clinique. Les tests qui ont été faits après la naissance ont trouvé entre 2 et 9% de la même mutation dans différents tissus chez l'enfant (urines, peau du prépuce).¹⁵ Celui-ci étant un garçon, les mutations mitochondriales ne seront pas transmises aux générations suivantes. En août 2017, la FDA est intervenue auprès de John Zhang pour qu'il cesse ses recherches cliniques, dans la mesure où elles impliquaient la création intentionnelle d'un embryon génétiquement modifié.¹⁶ Cependant, et après un long et intense débat, les autorités britanniques ont autorisé l'utilisation clinique de la deuxième technique, sans qu'un transfert d'embryon ait encore été réalisé à ce jour.

Par ailleurs, une technique aux conséquences similaires peut être utilisée pour « revivifier » des ovocytes jugés peu ou non fonctionnels.¹⁷ Dans ce cas, le cytoplasme ovocytaire d'une donneuse est injecté dans l'ovocyte de la future mère avec le spermatozoïde qui le fécondera. Ainsi, l'enfant possède les mitochondries de deux femmes différentes. Allan Templeton relevait en 2002 qu'une trentaine d'enfants bénéficiant de cette intervention étaient déjà nés. Toutefois, il a été recommandé de ne pas poursuivre cette technique, car il existe un risque d'anomalie chromosomique et de modifications épigénétiques.¹⁸

Le traitement de la triploidie

Certains parents n'arrivent pas à concevoir des embryons normaux pouvant être transférés dans l'utérus, notamment parce qu'ils contiennent plus de deux pronoyaux (généralement trois, mais cela peut aller jusqu'à sept). Enlever le ou les pronoyaux

14. Shoukhrat Mitalipov et Don Wolf, Clinical and Ethical Implications of Mitochondrial Gene Transfer, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2014, vol. 25/1, p. 5-7.

15. John Zhang & al., Live Birth Derived from Oocyte Spindle to Prevent Mitochondrial Disease, *Reprod Biomed Online*, 2017, vol. 34, p. 361-368.

16. Lettre du 4 août 2017, disponible à : <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Compliance/Activities/Enforcement/UntitledLetters/UCM570225.pdf>

17. Julie Steffann & al., Prévenir la transmission des mutations de l'ADN mitochondrial: mythe ou réalité ?, *Médecine/Sciences*, 2010, vol. 26, p. 897-899.

18. Allan Templeton, Ooplasmic Transfer – Proceed with Care, *New England Journal of Medicine*, 2002, vol. 346/10, p. 773-775. La première naissance a été celle d'une fille en 1997 (Jacques Cohen & al., Birth of Infant After Transfer of Anucleate Donor Oocyte Cytoplasm Into Recipient Eggs, *The Lancet*, 1997, vol. 350, p. 186-187).

haploïdes surnuméraires au stade du zygote (première cellule embryonnaire), c'est-à-dire restaurer la diploïdie, est toutefois une option, qui a été déjà réalisée avec succès à partir d'un embryon triploïde, en 2002, où elle a abouti à la naissance d'un garçon en bonne santé. C'est là une preuve de principe que les embryons triploïdes peuvent être transférés dans l'utérus, s'implanter et donner des bébés normaux lorsqu'on rétablit leur diploïdie.¹⁹ Deux situations peuvent se présenter qui sont cause de triploïdie: dans la première, qui est la plus fréquente, deux spermatozoïdes pénètrent dans l'ovule; on observe alors deux pronoyaux paternels; dans la seconde, le globule polaire n'est pas expulsé, et on a deux pronoyaux maternels. Enlever le pronoyau supplémentaire permet de restaurer la diploïdie, à savoir la « normalité » de l'embryon et donc de recréer un embryon (apparemment) normal, la difficulté principale étant de ne pas se tromper de pronoyau²⁰.

Les questions éthiques

Ainsi qu'il en va chaque fois qu'il s'agit de recherche médicale faite sur des embryons humains, des questions éthiques doivent être posées. En ce qui concerne les deux approches dont il est question dans cette note, elles sont de deux types: les questions des risques liées aux techniques elles-mêmes (la sûreté, de l'anglais *safety*, pour ne pas confondre avec la sécurité, liée souvent aux questions d'usage malveillant, comme lorsqu'on parle de biosécurité) et les questions de principe. Ces dernières sont elles-mêmes de nature particulière, lorsqu'elles ne concernent que l'une ou l'autre de ces techniques, ou de nature générale.

La question de la sûreté

La question de la sûreté est une question éthique dans la mesure où il est immoral de faire courir un risque inconsidéré à un patient.²¹ Par « risque inconsidéré », il faut comprendre un risque qui n'est pas compensé par un bénéfice escompté (bienfaisance) et qui n'est pas accepté par la personne concernée (autonomie). Pour la même raison, l'usage d'une méthode qui ne serait pas efficace serait inacceptable sur le plan éthique.²² En ce qui concerne les deux approches que nous examinons ici, le niveau d'exigence doit être identique à celui requis pour l'utilisation de tout nouveau traitement développé dans le cadre de la recherche médicale. Cela implique que les techniques soient clairement et complètement décrites, qu'elles soient validées par les études précliniques requises, que leur utilisation clinique ait été approuvée par des instances éthiques et régulatrices

19. Suresh Kattera et Christopher Chen, Normal Birth After Microsurgical Enucleation of Tripronuclear Human Zygotes: Case Report, *Human Reproduction*, 2003, vol. 18/6, p. 1319-1322.

20. Jacques Cohen & al., Rescue of Human Embryos by Micromanipulation, *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1994, vol. 8/1, p. 95-116.

21. Que ce patient soit une personne ou non.

22. En ce sens, la question de l'efficacité est aussi une question éthique. Mais ce sont deux questions différentes: une technique peut être sûre et inefficace, ou efficace et très risquée.

appropriées et indépendantes, et enfin que les moyens nécessaires à l'évaluation de leurs conséquences, notamment pour la santé des enfants, soient mis en œuvre.

Or, particulièrement en ce qui concerne le don de mitochondries, il faut souligner qu'il subsiste de nombreuses interrogations par rapport à sa sûreté. L'éditorial du numéro de *RMB Online* où figure l'article de Zhang et de ses collègues relève notamment qu'il manque encore une preuve convaincante que le transfert nucléaire est sans danger.²³ Plus précisément, Eunju Kang et ses collègues ont observé, chez des embryons ayant bénéficié d'un don de mitochondries par *spindle transfer*, une diminution graduelle des mitochondries saines dans certaines cellules et un retour à l'haplotype maternel, alors même que, juste après le transfert, on avait détecté plus de 99% de mitochondries venant de la donneuse.²⁴ Une autre étude, menée sur des souris, incite aussi à la prudence, car elle a montré que des individus possédant les mêmes gènes nucléaires, mais avec un ADN mitochondrial différent, n'avaient pas la même longévité et présentaient des pathologies diverses.²⁵ Cela rappelle ce qui est arrivé à Dolly et laisse penser que le don de mitochondries pourrait être à l'origine de problèmes de santé sérieux chez l'enfant plus grand.

Il faut encore relever que l'inquiétude suscitée par l'existence de risques est particulièrement élevée lorsque les changements induits sont irréversibles, ce qui est le cas lorsqu'on intervient sur l'embryon, et cela reste vrai même si des moyens thérapeutiques existent permettant de pallier les effets indésirables de ces changements irréversibles.

Ces phénomènes rendent difficile l'évaluation des risques liés à cette technique; ils dépendent du caractère particulier du vivant qui « bouge » (c'est la *mutabilité* du vivant). Ainsi le fait que les enfants nés jusqu'ici par le moyen de ces techniques soient en bonne santé n'est pas une assurance pour la suite, si bien que les études sur l'embryon humain, quoique nécessaires, ne sauraient être une garantie absolue de sûreté à long terme. Cette situation n'est d'ailleurs pas nouvelle: le caractère en un certain sens évolutif du risque est en effet une spécificité de toutes les interventions dans la procréation. Les risques relatifs à ces interventions sont d'autant plus difficiles à apprécier que, lors de son développement précoce, l'embryon semble capable de s'autoréguler afin d'éliminer au moins en partie les anomalies présentes dans les cellules qui le composent. Ce phénomène est encore très mal connu et peu compris, mais si une autorégulation paraît possible quand il s'agit d'ADN ou de chromosome, ce n'est en toute vraisemblance pas ce qui est susceptible d'avoir lieu en cas de triploïdie²⁶.

23. Mina Alikani & al., First Birth Following Spindle Transfer for Mitochondrial Replacement Therapy: Hope and Trepidation, *Reprod Biomed Online*, 2017, vol. 34, p. 334.

24. Eunju Kant & al., Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations, *Nature*, 2016, vol. 540, p. 270-275.

25. Ana Latorre-Pellicer & al., Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing, *Nature*, 2016, vol. 535, p. 561-568.

26. Voir sur ces questions Sabrina Ladstätter & Kikuë Tachibana-Kinwalski, A Surveillance Mechanism Ensures Repair of DNA Lesion During Zygotic Reprogramming, *Cell*, 2016, vol. 167, p. 1-14, ainsi que Masood Bazrgar & al., Self-Correction of Chromosomal Abnormalities in Human Preimplantation Embryos and Embryonic Stem

Il y a par conséquent nécessairement une certaine prise de risque dans l'AMP. Celle-ci s'est manifestée d'ailleurs dès l'émergence des techniques d'AMP, notamment quand la FIV a été mise au point, puis utilisée au stade clinique. Robert Edwards et Patrick Steptoe ont fait l'objet de vives critiques sur ce thème quand Louise Brown est née, et, plus tard, lorsque l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) a été utilisée. Si, heureusement, rien de grave n'est apparu chez les millions d'enfants nés à la suite d'une FIV et d'une ICSI, cela n'est pas transposable sans de plus amples études au cas des approches que nous examinons ici.

Les questions de principe

Les questions de principe sont des inquiétudes qui ne peuvent être décidées par un calcul des risques favorable et/ou par le consentement de la personne concernée (son consentement). Ainsi, certains auteurs argumentent que même si l'exigence d'un don d'ovocytes de la part des femmes recourant à l'AMP pouvait pleinement se justifier afin de permettre la recherche ou un don pour d'autres couples, il resterait à proscrire car constituant une instrumentalisation de la femme; et que même si cette dernière était consentante, on devrait empêcher le don au nom du respect de la dignité de la personne humaine (l'instrumentalisation étant une violation paradigmatique de la dignité humaine).²⁷

Ces questions de principe sont générales ou particulières. Elles sont générales si elles concernent toutes les pratiques d'AMP et particulières si elles n'en concernent que quelques-unes, voire une seule. Ainsi, l'interdit de la commercialisation des éléments du corps humains touche toutes les pratiques (en droit français, il est illégal de vendre ses gamètes ou ses embryons, de louer son utérus); par contre, la condamnation de l'eugénisme ne peut toucher, dans le cadre de la bioéthique, que les pratiques qui impliquent une modification du génome nucléaire germinal ou le tri de gamètes et d'embryons sur la base de leurs caractéristiques génétiques, qu'elles soient pathologiques ou non.²⁸ Comme on voit aisément, le don de mitochondries et le traitement de la triploïdie échappent à ces deux critiques: pour tous les deux, il n'est question ni de commercialisation, le don de mitochondries consistant même en un don, ni d'eugénisme, vu qu'ils ne touchent pas le génome nucléaire germinal et n'écartent aucun embryon du fait de ses propriétés – il s'agit chaque fois de thérapie. Mais existe-t-il d'autres perplexités éthiques à leur sujet ?

Dans la mesure où ces deux techniques relèvent de l'AMP et que cette dernière bénéficie du soutien social et juridique, il n'est pas nécessaire d'examiner à nouveaux frais

Cells, *Stem Cells and Development*, 2013, vol. 22/17, p. 2449-2456.

27. Bernard Baertschi, Human Dignity as a Component of a Long-Lasting and Widespread Conceptual Construct, *Bioethical Inquiry*, 2014, vol. 11, p. 201-211.

28. Quand on fait de la sélection du sexe par DPI, les embryons ne sont pas porteurs de caractéristiques pathologiques. L'eugénisme dont il est question ici est l'eugénisme privé ou libéral, c'est-à-dire un choix effectué par les parents et non par l'État, comme c'était le cas dans l'eugénisme politique (Laurence Perbal, Eugénisme, in Gilbert Hottois, Jean-Noël Missa & Laurence Perbal, dir., *Encyclopédie du trans/posthumanisme*, Paris, Vrinn, 2015, p. 287).

dans cette note les objections de principe contre la procréation médicalement assistée.²⁹ Ainsi, il n'est pas besoin de se prononcer sur l'affirmation que ces pratiques violeraient la dignité humaine, qu'elles seraient contraires à la solidarité ou contreviendraient à l'ordre naturel, puisqu'on ne saurait l'objecter à l'AMP en général. La seule question qui subsiste, outre la sûreté, est celle du tort ou du préjudice: le don de mitochondries ou le traitement de la triploïdie font-ils, par eux-mêmes ou en vertu de leurs conséquences directes, du tort à une des parties prenantes ?

Il est aisé de voir que ce n'est pas le cas: soigner constitue la vocation même de la médecine, et donc des médecins; les parents seront demandeurs de l'intervention thérapeutique et l'enfant futur (en admettant qu'on puisse causer un tort à une entité qui n'existe pas encore)³⁰ en bénéficiera après sa naissance et, du moins l'espère-t-on, tout au long de sa vie. Quant aux embryons, on l'a dit, ils ne sont pas des personnes et d'ailleurs, loin de subir un préjudice, ils bénéficient ici d'un traitement qui leur permet même, dans le cas de la restauration de la diploïdie, tout simplement d'exister. Cela dit, il faut bien sûr que les règles et directives éthiques en vigueur soient observées, car si ce n'est pas le cas, les parties prenantes pourraient subir un tort. Pensons au cas où le consentement des parents ne serait pas recherché ou qu'il soit obtenu par manipulation ou par coercition, même si ce n'est pas là un scénario plausible ici.

Le don de mitochondries pourrait toutefois soulever des interrogations concernant la parentalité, puisque l'enfant sera génétiquement issu de trois personnes différentes (il aura « trois parents », a-t-on lu dans les médias³¹). C'est une préoccupation qui n'est pas partagée par tout le monde et qui repose sur une conception très biologique et même exclusivement génétique de la parentalité, par opposition à une conception sociale, qui n'ignore pas le rôle du projet parental, puis de la gestation et insiste sur la relation entre les parents et les enfants qui se tisse avant la naissance et durant l'enfance. Cette parentalité nouvelle est-elle susceptible de causer un tort à l'enfant ? Seul l'avenir le dira; toutefois, l'existence actuelle de parentalités variées (adoption, procréation avec tiers donneur, familles recomposées, monoparentales,...) n'a jusqu'ici rien montré de tel: le risque dénoncé par certains ne s'est pas matérialisé et on peut légitimement penser qu'il en ira de même dans le cas qui nous occupe.³² Le fait que les mitochondries se transmettent par la mère signifie

29. Bien sûr elles peuvent faire l'objet de discussions et de controverses sur le plan de l'éthique philosophique. Il en va de même pour la recherche sur l'embryon: il existe actuellement un consensus juridico-éthique sur sa licéité, mais cela ne tarit pas le débat philosophique à son sujet.

30. Axel Gosseries, *Penser la justice entre les générations*, Paris, Aubier, 2004, chap. 1.

31. Voir par exemple *Le Monde*, 28 septembre 2016: « Première naissance d'un bébé "à trois parents" ».

32. Sur cette question, on méditera avec profit cette observation de Robin Marantz Henig: « Les prédictions de Watson dans les années 70, de même que celles de ceux qui ont essayé d'empêcher la FIV de démarrer, se sont révélées fausses. Nous n'avons pas observé la désintégration de la famille nucléaire ou la création de bébés dépourvus d'humanité [soulless] que des personnes comme Leon Kass annonçaient [...]. Aujourd'hui, Leon Kass utilise le même langage pour exprimer ses peurs vis-à-vis du clonage. Le clonage menace la dignité de la procréation humaine, donnant à une génération un contrôle sans précédent sur celle qui la suivra, a-t-il écrit cette année [2003] dans un article du *New York Times*. C'est le premier pas vers un monde eugénique dans lequel les enfants deviennent des objets de manipulation et des produits de la volonté » (Pandora's Baby, *Scientific*

encore que l'effet du transfert se manifesterait aussi dans la descendance, sauf si les enfants nés à la suite du don ne sont que des garçons – en effet, seules les filles transmettront leurs mitochondries aux générations suivantes. Serait-il problématique, voire discriminatoire, de permettre seulement le transfert d'embryons mâles traités afin de ne faire naître que des garçons ? On peut se poser la question, mais il faut relever que ce n'est pas l'avis de la FDA aux États-Unis, dont un rapport de 2016 recommande de ne sélectionner que des embryons mâles pour la procédure.³³

Une préoccupation plus métaphysique est parfois avancée, celle d'une menace sur l'identité individuelle de la personne.³⁴ Ici, cela ne peut concerner que le don de mitochondries, vu que la restauration de la diploïdie ne modifie pas le génome de l'individu, souvent conçu comme le support de cette identité. Il a été répondu à cette objection que seul l'ADN mitochondrial est concerné, c'est-à-dire 0.1% de l'ADN humain, l'ADN mitochondrial ne paraissant par ailleurs pas jouer de rôle dans les caractéristiques phénotypiques caractérisant la structure (ou l'essence) de la personne. Dans son rejet du recours formulé par la Fondation Jérôme Lejeune contre le projet de recherche d'une équipe française, portant sur l'interaction des génomes nucléaires et mitochondriaux pendant le développement des embryons avant l'implantation, le Tribunal administratif de Montreuil insiste lui aussi sur le fait qu'il n'y a pas de modification du génome nucléaire: « Le projet autorisé n'a ni pour objet ni pour effet de transférer des gènes étrangers dans l'ADN nucléaire des embryons utilisés ». ³⁵ En conséquence, certains auteurs affirment même que le don de mitochondries devrait plutôt être comparé à un changement des batteries, mais d'autres voient dans cette expression une trivialisat ion inappropriée de cette technique.³⁶

Plus profondément, et c'est là l'essentiel, considérer que ce qui fait notre identité ou notre essence est identique au génome humain (nucléaire et/ou mitochondrial) ou – thèse un peu moins forte mais aux mêmes conséquences – que notre identité ou notre essence en dépend complètement relève d'une conception erronée, appelée « métaphysique génomique » par Alex Mauron³⁷ – d'autres auteurs parlent d'« essentialisme génétique ». ³⁸ À l'encontre une telle conception, on citera Richard Dawkins, qui dit joliment: « Il n'y a pas plus de correspondance biunivoque entre les morceaux du génome et les morceaux du phénotype, qu'il n'y en a entre les miettes d'un cake et les mots de la recette ». ³⁹ On ajoutera que la plupart des gènes n'ont rien à voir avec les propriétés essentielles qui constituent

American, juin 2003).

33. A. Bredenoord & J. Appleby, Mitochondrial Replacement Technologies: Remaining Ethical Challenges, *Cell Stem Cell*, 2017, vol. 21, p. 301.

34. Nuffield Council in Bioethics, *Novel Techniques for the Prevention of Mitochondrial DNS Disorders*, London, 2012, p. xv.

35. Tribunal administratif de Montreuil, lecture du 21 juin 2017, p. 7.

36. Garry Hamilton, The Mitochondria Mystery, *Nature*, 2015, vol. 525, p. 446.

37. Alex Mauron, Is the Genome the Secular Equivalent of the Soul?, *Science*, 2001, vol. 291, p. 831.

38. Camilla Kong & al., Psychiatric Genomics and Mental Health Treatment: Setting the Ethical Agenda, *The American Journal of Bioethics*, 2017, vol. 17/4, p. 4-5.

39. Richard Dawkins, Universal Darwinism, in David Hull et Michael Ruse, *The Philosophy of Biology*, Oxford, Oxford University Press, 1998, p. 22-23.

notre identité et on rappellera que notre génome sous-détermine nos traits comportementaux et psychologiques. L'environnement naturel et social (y compris au niveau cellulaire) joue un rôle décisif dans ce que nous sommes, y compris dans l'activation de certains gènes « dormants ».

Bref, sur le plan de l'éthique, l'exigence principale concernant ces deux techniques de thérapie embryonnaire est la sûreté, autrement dit, l'évaluation des risques et des bénéfices. Certes, le don de mitochondries intervient au niveau du génome, ce qui n'est pas le cas de la restauration de la diploïdie, mais cette intervention n'a d'autre visée que correctrice et restauratrice de la bonne santé. Ainsi on peut mettre les deux interventions sur le même pied: il s'agit de rétablir la santé dans une visée thérapeutique pour l'embryon. C'est au nom de cette évaluation des risques et des bénéfices que, à propos du don de mitochondries – la seule technique qui a fait l'objet d'un débat, surtout dans les pays Anglo-saxons –, plusieurs voix se sont élevées pour dire que le passage au stade clinique était prématuré. Le Royaume-Uni l'a toutefois autorisée après un long débat scientifique et démocratique. En France, la discussion n'a pas encore vraiment eu lieu, mais il est urgent qu'elle commence. En ce qui concerne la recherche toutefois, si l'on veut que les parents puissent bénéficier un jour d'une technique sûre, et éviter que des médecins peu scrupuleux la pratiquent dans certains pays, clandestinement ou non, il est nécessaire de la pousser dans ces deux domaines, particulièrement dans les pays où la vigilance éthique est élevée, ce qui est le cas de la France.