

Recherche sur l'embryon humain : le point après la révision de la loi de bioéthique de 2021

Human embryo research: what novelties following the revision of the french law in 2021?

A. Reignier^{1,2}, S. Loubersac^{1,2}, J. Lammers², L. David^{2,3}, T. Fréour^{1,2}



A. Reignier

La recherche sur l'embryon vise à étudier les différents mécanismes du développement de l'embryon humain et s'effectue sur des embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental et donnés à la recherche par des personnes ayant eu recours à une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP), de fécondation in vitro (FIV) ou de diagnostic préimplantatoire (DPI). Elle permet d'élargir les connaissances sur le développement péri-implantatoire normal et pathologique de l'embryon, et au-delà sur les causes et les traitements de l'infertilité.

La recherche sur l'embryon humain doit s'exercer dans le plus grand respect dû à l'embryon lui-même, aux donneurs d'embryons et être parfaitement encadrée. Interdite en France dans les premières lois bioéthiques de 1994, la recherche sur l'embryon humain a fait depuis l'objet d'évolutions juridiques importantes : elle est passée d'un régime d'interdiction, avec dérogations à partir de 2004, à un régime d'autorisation encadrée en 2013, sous conditions. L'Agence de la biomédecine (ABM) s'assure de la conformité des projets. Les 2 membres du couple, le membre survivant du couple ou la femme dont sont issus les embryons proposés à la recherche doivent donner leur consentement pour le don des embryons à la recherche, puis confirmer ce don après un délai de réflexion.

La révision de la loi de bioéthique a été précédée de l'organisation des États généraux de la bioéthique en 2018, qui ont permis de consulter la population française sur les différents aspects de cette loi en préparation avec, entre autres sujets, la recherche sur l'embryon. Ces rencontres citoyennes ont illustré les nombreuses différences de perception de l'em-

bryon humain, mais ont aussi permis de communiquer sur l'importance de la recherche sur l'embryon. Les débats parlementaires ont été également le théâtre de vives discussions, ce sujet entrant parfois en résonance avec les histoires et/ou les convictions personnelles des députés, avant d'aboutir au texte final promulgué en août 2021.

Que change la loi de bioéthique 2021 ?

Grands principes de la recherche sur l'embryon

La loi a essentiellement séparé le cadre clinique du cadre de recherche. Il est évidemment strictement interdit de transférer in utero un embryon utilisé dans le cadre d'un protocole de recherche. En revanche, il est possible de modifier les embryons donnés à la recherche, qui sont de fait toujours détruits lors des analyses. Aucune recherche sur l'embryon humain ne peut être entreprise sans autorisation de l'ABM, qui se prononce après avis de son conseil d'orientation, sur le respect absolu des critères suivants :

- la pertinence scientifique de la recherche est établie ;
- la recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale ou vise à améliorer la connaissance de la biologie humaine ;
- en l'état des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons humains ;

¹ Service de médecine et biologie de la reproduction, CHU de Nantes.

² Nantes Université, CHU de Nantes, Inserm, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, Nantes.

³ Nantes Université, CNRS UAR3556, Inserm US016, BioCore, Nantes.

Points forts⁺⁺

- » La recherche sur l'embryon humain est autorisée mais reste limitée en raison de la rareté des embryons disponibles et de l'encadrement législatif restrictif.
- » Les embryons congelés issus de FIV et dépourvus de projet parental peuvent être conservés jusqu'à 5 ans et intégrer un projet de recherche.
- » Dans le cadre de la recherche, les technologies permettant l'édition de génome dans l'embryon humain sont dorénavant autorisées.
- » Dans le cadre de projets de recherche spécifiquement autorisés, la limite de culture in vitro des embryons humains a été prolongée de 7 à 14 jours.

- le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon ;
- l'équipe de recherche a les compétences et les moyens techniques requis afin de mener à bien le projet envisagé.

Durée de conservation maximale de 5 ans après don à la recherche en cas de non-inclusion dans un protocole

Selon le rapport de l'ABM sur l'activité d'AMP française de 2019 [1], 256 826 embryons étaient conservés pour 89 765 couples dans les centres d'AMP français à la fin de l'année 2019. Chaque année, des relances sont faites par les centres pour interroger les personnes sur leur souhait de poursuivre ou non la conservation de leurs embryons. En cas d'arrêt du projet parental relatif à ces embryons, les patients doivent choisir le devenir de ces embryons. Ils ont ainsi la possibilité de choisir entre la destruction des embryons conservés, leur accueil par d'autres patients ou patientes (sous conditions) ou le don à la recherche. Ce choix doit être confirmé dans un délai de 3 mois minimum.

Jusqu'à présent, il n'existait pas de durée limite de conservation des embryons congelés donnés à la recherche mais non inclus dans un projet de recherche. Le nombre limité d'équipes travaillant sur l'embryon humain en France a abouti à une situation où une grande quantité d'embryons donnés à la recherche sont stockés en attente dans les cuves des centres d'AMP, sans possibilité pour les professionnels de les réorienter vers un autre devenir, soulevant ainsi des problèmes importants au niveau logistique et éthique puisqu'il n'était pas possible de respecter intégralement le souhait exprimé par les donneurs. Pour tenter de remédier à cette situation, la révision de la loi de bioéthique de 2021 introduit la notion d'un délai maximal de conservation de 5 ans pour les embryons donnés à la recherche n'ayant pas été inclus dans un protocole de recherche, avec leur destruction au-delà de ce délai. Une exception est néanmoins inscrite pour les embryons présentant un intérêt particulier pour la recherche en raison de leur conservation à un stade précoce de leur déve-

loppement. Si cette modification de la loi clarifie et simplifie la gestion des embryons congelés pour les centres d'AMP, elle va cependant aboutir à la destruction de très nombreux embryons congelés donnés à la recherche depuis de nombreuses années, privant la communauté scientifique d'une ressource extrêmement précieuse. Dans ce contexte, on peut se poser la question du respect du choix des patients qui avaient donné leurs embryons à la recherche.

Interdiction de mise en fécondation en vue de recherche

La loi de bioéthique de 2021 confirme l'interdiction de la conception in vitro d'embryon humain par fusion de gamètes à des fins de recherche, à l'inverse d'autres pays comme la Belgique, le Royaume-Uni, la Suède, ou le Japon. La contrepartie du maintien de cette interdiction est l'absence d'accès pour les chercheurs aux stades très précoces du développement préimplantatoire (fécondation, première division).

Interdiction de la création d'embryons chimères

La révision de la loi de 2021 confirme l'impossibilité de formation de chimères humain-animal via la modification d'un embryon humain, mais laisse ouverte la possibilité de modifier un embryon animal par l'adjonction de cellules humaines. Les embryons chimères sont constitués d'embryons d'une espèce (par exemple, macaque) dans lesquels ont été injectées des cellules embryonnaires d'une autre espèce (par exemple, homme). Ces expériences permettent de mieux comprendre le développement embryonnaire humain et de développer des modèles de pathologies humaines [2]. Cependant, elles soulèvent de nombreuses questions morales et déontologiques, et s'accompagnent au niveau scientifique de limitations expérimentales : la durée du développement est généralement limitée à l'organogenèse, c'est-à-dire avant le début de la vie fœtale, et il est recommandé dans le cas contraire d'utiliser des cellules humaines incapables de générer des cellules neurales ou les gonades.

Mots-clés

Embryon humain
Recherche
Infertilité
Réglementation

Highlights

» *Research on the human embryo is authorized but remains limited due to their rarity and the restrictive legislative framework.*

» *Frozen embryos from IVF and without a parental project can be stored for up to 5 years and integrate a research project.*

» *In the context of research, technologies allowing genome editing in the human embryo are now authorized.*

» *In the context of specifically authorized research projects, the limit for in vitro cultivation of human embryos has been extended from 7 to 14 days.*

Keywords

Human embryo
Research
Infertility
Legal authorisation

L'édition de génome est possible

Le texte de loi concernant la modification du génome des embryons était obsolète. La nouvelle loi précise clairement l'interdiction de modifier le génome de l'embryon dans le cadre clinique. Il est, en revanche, possible de le faire dans le cadre de la recherche. L'utilisation des techniques de modification ciblée du génome (type CRISPR-Cas9) présente un intérêt fondamental pour la recherche, par exemple pour comprendre les besoins de l'embryon humain lors de sa première semaine de développement, et améliorer les milieux de culture utilisés.

Fixation d'une durée maximale de culture embryonnaire in vitro

Alors qu'il n'existait pas de limite dans le droit français sur le nombre de jours de culture maximum autorisé pour un embryon humain, les scientifiques s'appuyaient sur les recommandations établies dès 1989 par la Commission britannique d'enquête concernant la fécondation et l'embryologie humaines et les recommandations internationales [3]. Le délai fixé à 14 jours correspondant approximativement à l'apparition des ébauches neurales : la ligne primitive. La loi de bioéthique confirme ce principe, et il est mis fin au développement in vitro au plus tard le 14^e jour qui suit la constitution d'un embryon utilisé dans un protocole de recherche. Ces embryons ne peuvent également pas être transférés dans un utérus. Cette décision peut sembler aujourd'hui inappropriée, alors que les techniques de culture embryonnaire évoluent très rapidement et que le développement embryonnaire entre 14 et 21 jours est encore mal connu. Depuis 2019, le Royaume-Uni a d'ailleurs décidé de porter la limite de culture in vitro à 21 jours [3].

Perspectives

Embryons destinés à la recherche : un risque de destruction d'une ressource extrêmement précieuse

Parmi les 4 554 couples ayant renoncé à la cryoconservation de leurs embryons en 2019, 23,5 % ont souhaité les proposer à la recherche (soit 2 814 embryons). Il est cependant très difficile d'estimer la part de ces embryons qui pourront réellement être destinés à la recherche, tant les

difficultés de gestion des banques sont importantes. En effet, très peu d'équipes de recherche françaises ont des projets de recherche autorisés et actifs. De plus, peu de laboratoires d'AMP ont établi des conventions de partenariat avec ces équipes de recherche autorisées pour l'envoi de leurs embryons destinés à la recherche. Il apparaît donc primordial pour les chercheurs de mieux communiquer sur leurs projets de recherche et d'offrir des modalités simples de collaboration aux centres d'AMP. Il est également très important que ces laboratoires d'AMP, une fois sensibilisés par les chercheurs, puissent réfléchir rapidement à l'établissement de ces partenariats afin de respecter le souhait initial des couples donateurs et soutenir la recherche en évitant (dans la mesure du possible) la destruction des embryons congelés donnés depuis plus de 5 ans. La loi prévoit cependant une exception pour les embryons congelés à un stade de développement très précoce (entre le 1^{er} et le 3^e jour de développement) qui pourraient devenir de plus en plus rares avec la généralisation de la culture embryonnaire prolongée jusqu'au stade blastocyste (5^e jour). Une déclaration auprès de l'ABM peut alors être réalisée et elle pourra se prononcer sur la poursuite de la conservation. L'étude de ces embryons à des stades très précoces du développement préimplantatoire est indispensable pour comprendre les mécanismes de la fécondation et de la totipotente, en particulier dans le contexte d'interdiction de créer des embryons à partir de gamètes donnés à la recherche. Il est par ailleurs indispensable de promouvoir la recherche sur l'embryon humain auprès des professionnels de l'AMP afin qu'ils puissent offrir une information claire et objective aux couples possédant des embryons congelés et augmenter la part des embryons sans projet parental donnée à la recherche.

Les enjeux de la recherche sur l'embryon humain

La loi de bioéthique de 2021 confirme l'autorisation de la recherche sur l'embryon humain tout en réitérant la volonté d'encadrement strict par l'ABM et les grands principes éthiques et humanistes de notre société. Ce texte législatif doit permettre aux chercheurs français de répondre aux grands enjeux de la recherche sur l'embryon :

► mieux comprendre la physiologie et la pathologie du développement embryonnaire humain à l'aide des modèles de développement embryonnaire et la culture embryonnaire prolongée ;

- améliorer les techniques d'AMP : mise en évidence de nouveaux marqueurs du potentiel implantatoire de l'embryon humain, modification de la composition des milieux de culture ;
- validation des résultats observés sur les modèles de laboratoire, type blastoïdes [4, 5] et animaux.

Conclusion

L'évolution de la loi française qui encadre la recherche sur l'embryon humain permet une meilleure cohérence

de celle-ci avec les objectifs de la recherche, tout en maintenant une interdiction stricte des modifications des embryons dans le cadre clinique. La biologie de la reproduction est actuellement à un stade où un gain de connaissances est absolument nécessaire pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique en AMP. Un enjeu de taille reste néanmoins de développer et pérenniser cette recherche en France, notamment grâce à une gestion optimisée des embryons donnés à la recherche, tout en restant vigilant sur la communication et la transparence vis-à-vis du grand public sur cette thématique de recherche. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article. Ils précisent qu'ils ont actuellement des projets de recherche autorisés sur l'embryon humain, et ont participé aux rencontres citoyennes et aux auditions parlementaires en lien avec la révision de la loi de bioéthique.

Références bibliographiques

1. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation 2019. 2021.
2. Savatier P et al. Des embryons chimères et des pseudo-embryons comme alternatives pour la recherche sur l'embryon humain. *Med Sci (Paris)* 2021;37(8-9):799-801.
3. Clark AT et al. Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines. *Stem Cell Rep* 2021;16(6):1416-24.
4. Kagawa H et al. Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature* 2022;601(7894):600-5.
5. Rivron NC et al. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature* 2018;557(7703):106-11.



**1 FEMME ENCEINTE SUR 2
EST TOUCHÉE PAR
LA CONSTIPATION (1)**

HÉPAR

1. Zielinski R, et al. Gastrointestinal distress in pregnancy prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015;29(1):23-31.



HÉPAR

HÉPAR®, solution naturelle de
1^{re} ligne contre la constipation
fonctionnelle (2)

2. SNFCP. Recommandations pour la Pratique Clinique. Prise en charge de la CONSTIPATION 2017. Version longue.

NW M&D SAS AU CAPITAL DE 26 740 940€. SIEGE SOCIAL : 34-40, RUE GUYMÉRIER - 92130 ISSY-LES-MOULINEAUX, RSC 478 463 044, NANTERRE. ® Trademark utilisée en accord avec le propriétaire de la marque.