

Audition devant la commission spéciale bioéthique du Sénat

le 11 décembre 2019

Jean-Marie Le Méné, président de la fondation Jérôme Lejeune

Le DPI-A

J'ai quelques scrupules à commencer par aborder un sujet qui n'est pas dans le texte voté par l'Assemblée nationale et en conséquence sur lequel vous ne devriez pas avoir à vous prononcer. Il s'agit de l'extension du diagnostic préimplantatoire aux aneuploïdies et donc, notamment, à la trisomie 21, qui a fait l'objet d'un amendement des députés centristes mais qui n'a pas été suivi par le gouvernement et qui a été rejeté par l'Assemblée. Or il n'est pas exclu qu'un tel amendement soit soumis au Sénat pour la raison qu'il s'agirait, selon ses promoteurs, d'améliorer le taux d'implantation de l'embryon et de diminuer le nombre de fausses couches dans le cadre de la PMA.

Aujourd'hui, le DPI est légal pour les parents qui recourent à la procréation médicalement assistée parce qu'ils sont porteurs d'une maladie génétique d'une particulière gravité. L'objectif du DPI est de trier pour éliminer les embryons porteurs de la seule pathologie recherchée.

La question fait débat depuis plusieurs années : celle d'étendre le DPI à d'autres maladies d'origine génétique, non héréditaires, qui pourraient être diagnostiquées par l'examen du nombre des chromosomes de l'embryon. Ce diagnostic est désigné sous les termes de « DPI des aneuploïdies » ou DPI-A. Comme la trisomie 21 est la maladie chromosomique la plus courante, on entend aussi parler plus simplement du DPI de la trisomie 21.

Il est important de préciser que la revendication d'étendre le DPI à la trisomie 21 est ancienne. Lors des révisions des lois de bioéthiques précédentes, notamment en 2011, elle avait déjà émergé. Mais cette idée n'avait finalement pas été retenue pour éviter l'aggravation de la stigmatisation des personnes trisomiques 21, pour éviter que ce dépistage ne se systématisait à une liste de pathologies, en raison de difficultés techniques impactant la fiabilité du DPI.

A l'occasion de cette troisième révision de la loi de bioéthique, la revendication a resurgi pour les mêmes raisons : améliorer les performances de la PMA. Mme Buzyn a nettement contredit sur le fond les arguments de l'extension du DPI :

- L'extension du DPI est eugéniste par nature. « *Autoriser cette pratique conduirait manifestement à une dérive eugénique* » a dit Mme Buzyn. Lors des débats en séance publique, la ministre de la santé a précisé qu'elle « *savait depuis le début de l'élaboration de ce projet de loi que ce serait la question éthique la plus fondamentale et la plus complexe* ». Elle a maintenu son opposition à cette revendication qui revient à dire « *à la société que l'on est effectivement d'accord pour éliminer, en le*

sachant, un certain nombre de pathologies, essentiellement celles que l'on sait trouver le plus facilement, c'est-à-dire les trisomies » (...) « Une telle décision est lourde à l'échelon collectif. Je suis par conséquent très mal à l'aise ».

- L'extension du DPI repose sur des arguments scientifiques controversés. La diminution du nombre des fausses couches après un DPI-A n'est pas établie. La littérature scientifique dans ce domaine est divisée. Aucune étude n'a montré que le DPI-A permettait d'améliorer le résultat des procréations artificielles chez des patientes âgées. En juillet 2007, une étude néerlandaise a même montré le contraire. Elle révélait que le taux de grossesse par FIV après un DPI-A était inférieur au taux de grossesse observé dans les FIV sans DPI-A. Ces résultats ont été contestés par les défenseurs du DPI-A. Mais aucune étude n'a prouvé l'inverse depuis au contraire¹. Le Pr Bonnefont l'a confirmé lors de son audition devant la mission d'information parlementaire : *« L'augmentation des chances de grossesse après un test d'aneuploïdie n'a jamais été formellement démontrée. »* Bien au contraire, il est courant que ces anomalies se régularisent d'elles-mêmes dans les premiers jours de développement de l'embryon, avant l'implantation. Plusieurs travaux sont parus sur cette « autocorrection » de l'embryon². Le généticien a précisé : *« certaines anomalies chromosomiques constatées sur des embryons se corrigent de façon spontanée »*. Il a relevé un autre inconvénient : *« le risque d'éliminer des embryons potentiellement sains. Ces techniques, qui sont un peu délicates, exposent aussi à des risques de faux positifs »*. Autre risque d'erreur : *« une aneuploïdie peut être confinée au placenta, l'embryon étant sain »*. Enfin le risque que le DPI-A rende l'embryon non viable parce qu'il l'abîme, voire le détruit, ne doit pas être exclu. Des incertitudes suffisantes pour ne pas élargir cette technique à d'autres pathologies, ce qu'a confirmé Mme Buzyn.
- L'extension du DPI ouvrirait la voie à une généralisation inévitable. Même si la numération des autosomes a été proposée « à titre expérimental et pour une durée de trois ans », il ne faut pas être dupe de cette proposition d'expérimentation qui aboutira in fine à la généralisation de cette pratique. Selon Mme Buzyn, *« Dire que l'on va passer par une expérimentation n'est qu'une façon de contourner les choses, d'obtenir une dérogation pour utiliser une technique aujourd'hui interdite »*. L'amendement ne proposait l'extension du DPI qu'aux couples éligibles au DPI pour une maladie héréditaire (et pas pour tous les couples qui ont recours à la PMA). Sur ce point Mme Buzyn s'est interrogée : *« La question est de savoir quelle garantie nous avons, si nous passons ce cap, que l'on n'ira pas au-delà. C'est la seule question*

¹ : *« Les transferts d'embryons "anormaux" par PGT-A (tests génétiques préimplantatoires pour l'aneuploïdie) ont offert de solides chances de grossesse et de naissance vivante avec de faibles taux de fausse couche. Ces données renforcent encore l'argument voulant que PGT-A ne puisse déterminer de manière fiable quels embryons devraient ou non être transférés et conduit à l'élimination de nombreux embryons normaux présentant un excellent potentiel de grossesse ».*

Référence : Patrizio P, Shoham G, Shoham Z, Leong M, Barad DH, Gleicher N. Worldwide live births following the transfer of chromosomally "Abnormal" embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey. J Assist Reprod Genet. 2019 Aug;36(8):1599-1607. doi: 10.1007/s10815-019-01510-0. Epub 2019 Jun 24.

² Notamment chez les embryons mosaïques qui se rencontrent avec une particulière fréquence dans les FIV et qui rendent bien peu exact le DPI.

que doit se poser le législateur, s'agissant d'une loi de bioéthique. » « On passerait dans ce cas d'une moyenne de 250 couples par an qui font un DPI à 150 000 PMA. » Changement d'échelle qui ne sera pas perdu par tout le monde. Une PMA avec DPI coûte près de 20 000 euros. Ajouter un test de DPI-A augmentera la facture de dizaine de milliers d'euros. Les laboratoires y trouveront leur compte. Le Pr Bonnefont a alerté sur ce point : *« N'omettons pas d'aborder l'aspect financier. Si l'on demande aux laboratoires d'ajouter un test d'anomalies chromosomiques pour tous les DPI qui ne le justifient pas au départ, cela va coûter cher à la société. En revanche, l'enjeu financier sera tout à fait intéressant pour les laboratoires – en particulier les établissements privés – qui vont développer ce type de tests. Faisons attention à ne pas nous laisser intoxiquer par des professionnels qui auraient des arrière-pensées plus financières que médicales. »*

Vous permettrez au président de la fondation Jérôme Lejeune, qui a créé la plus grande consultation médicale spécialisée et lancé la recherche thérapeutique sur la trisomie 21, d'ajouter un élément important, fruit de son expérience. On ne peut pas soutenir le projet d'une société inclusive à l'égard du handicap et dégrader en même temps l'image de la trisomie 21 en la rendant responsable des déboires de la PMA. Je rappelle que la quasi-totalité (96 %) de la population porteuse de trisomie est déjà éliminée sur le fondement de disgrâces physiques et d'anomalies génétiques détectées par des machines et des algorithmes. C'est la première fois dans l'histoire depuis 2400 ans (Hippocrate) que la médecine a rendu mortelle une pathologie qui ne l'est pas. Pourtant on répète qu'il faut changer de regard sur la personne handicapée. Comment voulez-vous que le regard change sur la personne handicapée si l'eugénisme se renforce à chaque évolution technique ? Le risque n'est pas mince qu'une marche soit encore franchie puisque les principales institutions interrogées (Conseil d'Etat, CCNE, OPECST, Mission d'information parlementaire, ABM) sont favorables à l'extension du DPI aux aneuploïdies.

L'Institut Jérôme Lejeune reçoit 10 000, de la pédiatrie à la gériatrie, patients venant du monde entier. La difficulté n'est pas tant de lutter contre la maladie que de se dire qu'on n'y arrivera jamais tant qu'on entendra :

- le Pr Jean-Didier-Vincent se demander *« pourquoi il faut conserver les trisomiques qui sont un poison dans une famille »* ;
- Mme Anne Sinclair considérer l'élimination des trisomiques comme un *« eugénisme protecteur pour éviter des drames effroyables »* ;
- le député Olivier Dussopt s'indigner de ce qu' *« il reste encore 4 % de trisomiques »* ;
- le Pr Israël Nisand justifier *« un eugénisme positif qui a toujours existé »* ;
- le Pr Jacques Millez décrire comme un *« ordre établi »* l'éradication des trisomiques ;
- le philosophe Luc Ferry expliquer l'élimination massive des trisomiques par la *« sympathie envers ceux qui souffrent »* et le *« bien-être »*, etc.

La difficulté n'est pas d'accueillir 10 000 patients, dont une grande partie nous sont envoyés par les hôpitaux publics, mais de laisser, il y a un mois, le député Philippe Berta oser dire que les enfants trisomiques sont des *« légumes »* et le député Philippe Vigier oser surenchérir

avec ces mots terribles : « *il faut traquer, oui je dis traquer, les embryons porteurs d'anomalies chromosomiques* » ? Dans quel pays sommes-nous, à quelle époque sommes-nous ?

Qu'est devenue cette « *culture des limites* » qui définissait le débat bioéthique ? Il y a des jours où les Français pourraient avoir honte de certains de leurs représentants. C'est pourquoi les débats à venir sur cette question au Sénat appellent à la plus grande vigilance.

La recherche sur l'embryon humain

Préalablement, permettez-moi de vous dire que j'ai eu l'honneur de suivre l'élaboration des quatre lois de bioéthique, dont trois révisions de la loi, mais cinq révisions du cadre de recherche sur l'embryon. Car il y a eu plus de révisions du cadre de recherche sur l'embryon que de lois de bioéthique. On a donc connu l'époque où la loi a interdit toute recherche (1994), puis a ouvert une dérogation temporaire (2004), puis a pérennisé cette dérogation (2011), puis a autorisé la recherche sous conditions (2013), puis a ouvert une dérogation dans la dérogation pour faciliter la recherche qui améliore la PMA (2016), puis supprime toute les conditions (2019-2020). Nous y sommes.

Il est important de souligner le sens de cette évolution qui témoigne d'un malentendu. On entend encore les parlementaires, les médias, les experts, se féliciter des garde-fous posés par la bioéthique considérée comme « la culture des limites ». Mais la saga législative française d'un quart de siècle démontre le contraire. On est passé de l'interdiction de la recherche sur l'embryon à l'interdiction de s'y opposer. Le respect de l'embryon qui était premier il y a vingt-cinq ans est devenu une exception au principe de son non-respect aujourd'hui. Les lois de bioéthique n'ont eu de cesse de déréguler la recherche sur l'embryon. Elles n'ont pas protégé la dignité de l'embryon, elles ont protégé l'intérêt des chercheurs, ce qui n'est pas exactement le discours tenu à l'opinion publique.

Ce changement de cap à 180° a une explication simple qui tient au regard de convoitise porté sur les embryons créés par FIV. La technoscience a fait croire à la médecine que si les embryons surnuméraires étaient inutilisés ils ne devraient pas être inutilisables, leurs cellules souches étant promises à un grand avenir thérapeutique. Et l'ABM, créée à cet effet, a autorisé des recherches. Mais rien ne s'est passé comme prévu. Contrairement aux attentes triomphalistes, les espoirs placés dans les vertus curatives de l'embryon ont été déçus. C'est pourquoi, faute d'apporter la gloire, on demande à l'embryon humain de rapporter de l'argent. Objet de toutes les promesses, l'embryon est devenu objet de toutes les richesses. Hier l'embryon devait nous guérir de tout, aujourd'hui il doit nous servir à tout.

C'est à ce titre qu'il est demandé au législateur de faire disparaître les dernières protections formelles de l'embryon présentées comme la cause des échecs de la recherche. Certains chercheurs expliquent d'ailleurs leurs insuccès par l'insécurité juridique due à la fondation Lejeune quand celle-ci recourt au juge pour faire respecter les lois, des lois que ces mêmes chercheurs ont suscitées et réussi à alléger lors de chaque révision bioéthique mais qu'ils continuent à combattre comme si le domaine de la recherche était dispensé de règles. En

somme, moins la recherche sur l'embryon apporte la preuve de sa pertinence, plus il faudrait l'affranchir de toute contrainte pour l'inscrire dans une finalité industrielle et commerciale, puisque cette reconversion fait l'objet de la revendication explicite de certains scientifiques qui n'hésitent pas à dire : « il ne faut pas rater le virage industriel » (Pr Peschanski)³.

Or, on ne voit pas en quoi le fait de remplacer une autorisation de recherche par une simple déclaration du chercheur, de ne plus poursuivre de finalité médicale, de ne pas privilégier les iPS comme alternative aux cellules embryonnaire et l'embryon animal comme alternative à l'embryon humain⁴, de ne plus produire le consentement des parents, de ne plus rendre compte de la traçabilité des embryons, de repousser la limite de conservation de l'embryon à 14 jours au lieu de 7, comme s'il s'agissait de se débarrasser de formalités absurdes, serait plus favorable aux découvertes scientifiques. En revanche, on voit bien que l'allègement législatif facilitera la production massive de cellules souches embryonnaires par des startups ou des sociétés à but lucratif dans une perspective utilitariste dont on ne comprend pas comment elle s'accommode du principe de non-patrimonialité du corps humain⁵.

La recherche sur l'embryon n'est pas qu'une question de procédures, elle interroge les principes. On attend du législateur une réponse de sagesse qui ne peut pas être celle de la technique ni celle des industriels. Celui-ci va-t-il suivre la jurisprudence administrative qui a tendance à ne pas annuler des autorisations illégales de l'ABM délivrées à des scientifiques qui ne se cachent pas d'anticiper des transgressions nouvelles. Ainsi, l'article 17 du projet de loi supprime l'interdit de créer des embryons transgéniques. Cet interdit a été posé par la loi de bioéthique de 2011. Sa suppression permettra la création en laboratoire d'embryons génétiquement modifiés. Le ciseau génétique Crispr-Cas9 ainsi que la technique de transfert nucléaire dite de la « FIV à trois parents » pourront être expérimentés sur les embryons humains. Mais faut-il rappeler que le projet dit de « FIV à trois génomes » est déjà mis en œuvre en France, sans attendre la loi. Le législateur va-t-il réguler ou régulariser (ce qui relativise le rôle de la loi) ? L'utilisation de la technique de Crispr-Cas9 sur l'embryon est au cœur du débat (on se garde bien d'évoquer l'application de Crispr-Cas9 sur les cellules somatiques de l'adulte lors que les US en sont au stade clinique). Même si aujourd'hui, il n'est pas envisagé de réimplanter l'embryon ainsi modifié puisqu'un amendement a été voté

³ Une autorisation a, pour la première fois, été délivrée à une société privée (Yposkesi), créée en 2016 par l'AFM-Téléthon et le fonds d'investissement SPI, qui exerce une activité pharmaceutique industrielle et commerciale, et qui se positionne actuellement comme le premier acteur industriel français pour le développement et la production de produits de thérapies géniques et cellulaires. Une seconde autorisation a été accordée le 15 juillet 2019 à TreeFrog Therapeutics.

⁴ On notera que des autorisations de l'ABM datées du 15 juillet 2019 portent sur des recherches qui vont justifier la destruction de 70 embryons dans un cas et 150 dans l'autre. L'un des projets explique tranquillement qu'il va développer ses embryons jusqu'à 14 jours, anticipant déjà une évolution de la loi.

⁵ L'article L. 2151-3 du code de la santé publique dispose qu'« un embryon humain ne peut être ni conçu, ni constitué par clonage, ni utilisé, à des fins commerciales ou industrielles ». L'interdiction sus-énoncée doit être mise en corrélation avec le principe d'ordre public rappelé à l'article 16-1 du code civil selon lequel le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial.

Ainsi, toute utilisation d'éléments ou produits du corps humain à des fins industrielles ou commerciales est proscrite. Cette interdiction contrevient à l'obligation des Etats signataires de la Convention d'Oviedo, parmi lesquels la France, d'accorder une « protection adéquate à l'embryon humain ».

à l'Assemblée pour l'interdire⁶, il est évident que la question se pose comme en témoigne la tentation de réinterprétation plus libérale de l'article 13 de la convention d'Oviedo⁷, seul dispositif international protecteur de l'embryon. Que pourrait-on faire contre une réaction en chaîne dans la nature si l'on se rendait compte des effets indésirables de la modification obtenue (on a beau jeu de montrer la Chine du doigt alors qu'on prend la même voie) ? Le forçage des gènes du moustique par Crispr-Cas9 vient de montrer des résultats imprévisibles⁸. Si l'on a pu parler de risque de scénario catastrophe dans le cas du moustique modifié qui défie les prévisions, qu'en sera-t-il pour l'embryon génétiquement modifié ?

Nul besoin d'être scientifique pour soutenir que l'embryon humain n'est ni un médicament, ni un réactif de paillasse, ni un substitut aux animaux de laboratoires, ni un être de non-droit voué à des expérimentations clandestines.

Encore plus que chez le moustique, nous devons avoir une stratégie d'évitement des déséquilibres écologiques chez l'embryon humain, pour nous prémunir de catastrophes majeures.

S'il y a bien un domaine où l'activité humaine doit être responsable et solidaire, c'est celui de la recherche qui porte sur l'humain. Mais « traquer » tous les embryons trisomiques et détruire 150 embryons humains dans un projet de recherche ne me paraît ni responsable ni solidaire.

« L'éthique va de pair avec la qualité scientifique » écrit l'INSERM... en parlant de l'expérimentation animale.

Il faut réduire le nombre des animaux sacrifiés et remplacer les modèles animaux autant que possible.

Il faut une autorisation du ministère de la recherche pour tout projet de recherche sur l'animal.

Il faut une évaluation favorable du comité d'éthique qui applique une charte éthique.

Mais dans la recherche sur l'embryon humain :

- on ne réduit pas, on augmente le nombre d'embryons sacrifiés,
- on ne remplace par le modèle embryon humain par le modèle animal, on considère que la recherche sur l'embryon humain est une alternative à la recherche animale,

⁶ L'invocation du non transfert à des fins de gestation est un prétexte rassurant pour obtenir une transgression nouvelle. Par ailleurs, elle entre en contradiction avec un autre régime de recherche, le régime de recherche biomédicale sur l'embryon en AMP, voté en 2016, qui prévoit le transfert des embryons qui ont fait l'objet de recherche.

⁷ L'article 13 de la Convention d'Oviedo dispose que « une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance ».

⁸ Des disséminations de moustiques génétiquement modifiés ont eu lieu à au Brésil, afin d'éradiquer une partie de la population de moustiques et limiter le risque de maladies infectieuses. Les gènes qui ne devaient pas pouvoir se transmettre se sont malgré tout transmis à la population de moustiques autochtones de la région. Après avoir intégré d'autres souches modifiées dans la région, une population comportant trois types de génome modifié différents est apparue. L'impact sur la santé publique reste inconnu pour l'instant.

- on ne demandera plus d'autorisation de recherche sur l'embryon, mais une déclaration du chercheur suffira,
- les comités d'éthique sont de plus en plus favorables à la recherche sur l'embryon humain, alors qu'ils sont de moins en moins favorables à la recherche sur l'animal, etc.

Pourquoi les principes de responsabilité et de solidarité sont-ils applicables à toutes les activités humaines sauf à l'expérimentation sur l'embryon humain ?