Cahiers de la C.N.E.

Avis de la C.N.E.

La recherche sur les embryons

Avis 2002.3
La recherche sur les embryons (I).
Les cellules souches
et le clonage thérapeutique

Avis 2003.1
La recherche sur les embryons (II).
Note complémentaire sur la Convention d'Oviedo

En annexe :

Avis 2002.2
Les essais cliniques portant sur
des médicaments à usage humain

FASCICULE VIII

LES AVIS DE LA C.N.E.

La recherche sur les embryons

Avis 2002.3
La recherche sur les embryons (I).
Les cellules souches et le clonage thérapeutique

Avis 2003.1
La recherche sur les embryons (II).
Note complémentaire sur la Convention d'Oviedo

en annexe :

Avis 2002.2
Les essais cliniques portant sur
des médicaments à usage humain

FASCICULE VIII

édité par Jean-Paul Harpes et Jean-Claude Milmeister

publié par le Centre Universitaire de Luxembourg

ISBN 2-95999-689-5

Commission Consultative Nationale d'Ethique
pour les Sciences de la Vie et de la Santé – C.N.E.

2, Circuit de la Foire Internationale
L-1347 Luxembourg
Tél. : (00352) 478 – 6628
Fax. : (00352) 478 – 26 68 35 01
Adresse électronique : cne@mcesr.etat.lu

Préface

1. Ce fascicule réunit les Avis 2002.2, 2002.3 et 2003.1 délivrés par la Commission Consultative Nationale d'Ethique. Deux d'entre eux (2003.3 et 2003.1) sont consacrés à la recherche sur les embryons humains. Le troisième (2002.2) a pour objet les essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain. Alors que les deux premiers avis abordent, d'une manière systématique et circonstanciée, un ensemble connecté de problèmes présentant une importance éthique majeure, le troisième, en revanche – répondant à une question soulevée par une instance partenaire – ne revêt qu'une portée plus marginale. La C.N.E. devrait revenir, d'une manière plus systématique, sur l'ensemble des problèmes éthiques concernant les essais cliniques portant sur des sujets humains[1].

2. ***Les Avis 2002.3 et 2003.1*** sont complémentaires. L'Avis 2002.3 répond à cinq questions éthiques majeures soulevées par les recherches sur l'embryon humain. L'Avis 2003.1 constitue un complément à l'Avis 1999.1 consacré par la C.N.E. à la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*[2]. La question se posait en effet si, en se prononçant, à certaines conditions, en faveur de la création par transfert nucléaire d'embryons susceptibles de permettre, au stade blastocyste, la libération de cellules souches embryonnaires, la majorité des membres de la C.N.E., ne s'était pas mise en contradiction avec l'article 18.2 de la Convention d'Oviedo[3] et si, en maintenant leur prise de position dûment motivée, ces membres ne devaient pas déconseiller la ratification de la Convention.

3. ***L'Avis 2002.3*** répond notamment aux cinq questions éthiques suivantes : Quelle position à l'égard du statut de l'embryon humain est-il indiqué d'adopter dans le débat, pluraliste, d'une commission d'éthique ? (question 1). Est-il acceptable, dans une optique éthique, de destiner à la recherche, à certaines conditions bien définies, les embryons surnuméraires qui ne sont plus revendiqués dans un projet parental ? (question 2). Dans une optique éthique, la création d'embryons (« embryons de recherche »[4]) en vue de la recherche à visée

[1] Une partie de ces problèmes avaient, toutefois, déjà été abordés dans l'Avis 1999.1.
[2] qui allait, ultérieurement, prendre le nom de *Convention d'Oviedo*.
[3] qui interdit la constitution d'embryons en vue de la recherche.
[4] Pour les notions d'embryon et d'embryon de recherche, voir note 20 de l'Avis 2002.3.

thérapeutique est-elle admissible? (question 3). Le clonage thérapeutique est-il acceptable dans une optique éthique ? (question 4). Comment est-il indiqué de se positionner – en adoptant une optique tenant compte à la fois d'exigences éthiques et techniques – dans le débat confrontant la technique du clonage thérapeutique et certaines techniques alternatives susceptibles d'écarter cette dernière ? (question 5).

A l'égard de la première question, la Commission opte pour une démarche modeste. A une très forte majorité, elle juge qu'aucun consensus ne pouvant être obtenu à l'égard des présupposés qui sous-tendent communément le débat sur le statut de l'embryon, *elle fera abstraction de celui-ci.*

A l'égard de la seconde question, à une très forte majorité (14 sur 14), les membres de la C.N.E. jugent que « les embryons surnuméraires qui ne sont plus revendiqués dans le cadre d'un projet parental devront être consacrés à la recherche a finalité thérapeutique plutôt que détruits ».

En ce qui concerne la troisième question, selon la majorité des membres de la C.N.E. (dix sur quinze), la « réponse … ne peut résulter que de la pondération d'exigences normatives difficiles à concilier. L'exigence de protéger l'embryon humain en est une. Par ailleurs la perspective de *créer* des embryons destinés à la recherche suscite, jugent-t-ils, un profond malaise. *Si toutefois* la recherche est soumise à un cadrage réglementaire rigoureux, les promesses qu'elle comporte pour les malades l'emporte sur ce malaise. La création d'embryons en vue d'une recherche prometteuse peut se révéler indispensable dans la mesure où les embryons surnuméraires sont de plus en plus rares ». Quatre membres s'opposent, en revanche, à la production d'embryons en vue de la recherche. Dans leur optique, « la création d'embryons *en vue* de la recherche scientifique constitue une instrumentalisation certaine de l'être humain aux premiers stades de sa vie. Elle risque d'avoir une incidence *et* sur la compréhension réflexive que l'humanité a d'elle-même *et* – ce qui en dépend – sur la manière dont l'homme est perçu et traité, tout au long de sa vie (argument de la pente glissante). Par ailleurs le recours aux embryons surnuméraires devrait suffire aux besoins de la recherche fondamentale. La recherche appliquée *devrait* porter sur les cellules souches adultes. Il est évident que, dans une optique politique et éthique et scientifique, il faudra *privilégier* ce type de recherche ».

A l'égard de la quatrième question (concernant le clonage dit thérapeutique), neuf membres jugent que « si cette technique se révèle praticable en médecine humaine, si, un jour, elle est sûre et si, par ailleurs, elle présente des avantages

significatifs à l'égard de toute approche alternative, la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique ». Cinq membres admettent, en revanche, « que pour des raisons éthiques, le clonage thérapeutique n'est pas acceptable. Seule l'intention et la finalité, juge l'un de ces membres, distinguent CHT (le clonage humain thérapeutique) et CHR (« le clonage humain reproductif »). En raison de cette identité structurale, l'admission du clonage thérapeutique risque *bien* d'ouvrir une brèche dans l'interdiction du clonage reproductif ».

A l'égard du cinquième problème enfin, les membres ne font que confirmer les positions adoptées antérieurement dans le débat.

4. Dans ***l'Avis 2003.1***, la C.N.E. parvient notamment, à l'unanimité, à la conclusion que l'article 18.2 de la Convention d'Oviedo « étant un texte difficilement interprétable et son adoption entraînant sans doute des questions récurrentes, il n'est pas indiqué de ratifier la Convention ». La Commission juge qu'il est indiqué, plutôt, « d'entrer en pourparlers avec les pays voisins qui n'ont pas encore procédé à la ratification de la Convention afin d'envisager une solution. Celle-ci pourrait consister dans la négociation d'un amendement de l'article 18 sous forme de Protocole ou d'une déclaration interprétative commune quant à la notion d'embryon in vitro au sens de l'article 18 de la Convention ».

A la demande du Gouvernement, la C.N.E. analyse par ailleurs, dans l'Avis 2003.1, la législation en vigueur, à l'égard de la recherche sur l'embryon humain, dans certains pays européens et extra-européens ainsi que l'évolution récente, à l'égard de cette recherche, des positions adoptées par les comités d'éthique et instances similaires de certains pays, notamment voisins, ainsi que par ceux de certaines grandes enceintes internationales.

Jean-Paul Harpes
Président de la C.N.E.

Table des matières

Avis 2002.3
La recherche sur les embryons (I).
Les cellules souches et le clonage thérapeutique

Première partie - Remarques introductives 3

1.1 La saisine de la C.N.E. et ses antécédents 3
1.2 La structure de l'Avis 3

Deuxième partie - La terminologie adoptée dans cet Avis 5

Troisième partie - Une approche technique
Clonage thérapeutique et cellules souches 7

3.1. Introduction 7
3.2. Le transfert nucléaire 7
3.2.1. Principe 7
3.2.2. Limitations techniques 8
3.3. Les cellules souches embryonnaires 8
3.3.1. Principe 8
3.3.2. Limitations techniques 9
3.4 Le clonage thérapeutique 9
3.4.1. Principe 9
3.4.2. Limitations techniques 10
3.4.3. Les alternatives 10
3.4.3.1. Le transfert nucléaire sur des cellules souches embryonnaires 10
3.4.3.2. Les cellules souches de l'organisme adulte 10
3.4.3.3. La re-programmation des cellules déjà différenciées 11
3.4.4. Méthodes de validation 11
3.5. Remarques finales 12

Quatrième partie - Volet éthique **.....**14

4.1. Du débat scientifique au débat éthique 14
4.1.1. Nous avons souligné que la troisième partie de cet Avis a une portée purement technique. 14
4.1.2. En fait la section finale de la troisième partie de cet Avis comporte trois remarques de nature technique qui appellent une réflexion d'ordre éthique. 14
4.1.3. Les questions éthiques 15
4.1.3.1. Dans l'optique d'une réflexion éthique, nous devons choisir - tout en tenant compte de positions intermédiaires éventuelles - entre deux approches. 15
4.1.3.2. Les questions se nuancent du fait que la recherche peut porter soit sur des embryons surnuméraires soit sur des embryons créés en vue de la recherche. 15
4.2. Analyse des problèmes, argumentaires éthiques et débat final de la C.N.E. concernant chacun des cinq problèmes. 17
4.2.0. Remarque préliminaire. 17
4.2.1. Le premier problème (concernant le statut des embryons) 17
4.2.1.1. Position antérieurement adoptée par la C.N.E. 17
4.2.1.2. Brève re-discussion de cette position.....18
4.2.2. Le second problème (concernant la recherche portant sur des embryons surnuméraires) 19
4.2.2.1. Position antérieurement adoptée par la Commission.....19
4.2.2.2. Nouvelle prise de position de la C.N.E.....19
4.2.2.2.1. Le débat 19
4.2.2.2.2. Les conditions auxquelles la recherche sur l'embryon humain doit être subordonnée 20
4.2.3. Le troisième problème (concernant la production d'embryons à des fins de recherche).....20
4.2.3.1. Remarques introductives 20
4.2.3.2. La position antérieurement adoptée par la C.N.E. 21
4.2.3.3. Reprise du débat.....21
4.2.3.3.1. Argumentaires 21
4.2.3.3.1.1. Arguments parlant en faveur de la création d'embryons en vue de la recherche.....21
4.2.3.3.1.2. Contre-arguments mettant en question les arguments A1, A2, A4 et A 5 22

4.2.3.3.1.3. Arguments parlant en défaveur de la création d'embryons en vue de la recherche 23
4.2.3.3.1.4. Contre-argument mettant en question l'argument C1 25
4.2.3.3.1.5. Contre-argument mettant en question les arguments C2 et C3....25
4.2.3.3.1.6. Contra-argument mettant en question l'argument D1 26
4.2.3.3.2. Le débat final de la C.N.E. 26
4.2.3.3.2.1. Le cours du débat....26
4.2.3.3.2.1.1. En faveur de la création d'embryons de recherche 26
4.2.3.3.2.1.2. En défaveur de la création d'embryons de recherche....27
4.2.3.3.2.2. Le résultat du débat....28
4.2.3.3.3. Les conditions auxquelles la recherche sur l'embryon humain devrait être subordonnée (selon la majorité des membres de la Commission)....28
4.2.3.3.3.1. Conditions formelles....28
4.2.3.3.3.2. Conditions de fond....29
4.2.4. Remarque intermédiaire : La portée éthique des recherches sur les cellules souches embryonnaires 29
4.2.4.1. Une forte majorité des membres de la C.N.E. sont d'avis que la conduite des recherches indispensables dans l'optique des progrès de la médecine régénératrice - et définies en tant que telles dans cet Avis - répond à une exigence éthique incontournable. 29
4.2.4.2. Or il résulte de la partie technique de cet Avis que les progrès de la médecine régénératrice supposent un fort investissement dans la recherche fondamentale consacrée aux cellules souches, embryonnaires tout aussi bien qu'adultes.....29
4.2.4.3. Le désaccord à l'égard de la création d'embryons de recherche ne met pas en question cette analyse qui est partagée par la grande majorité des membres de la Commission.....30
4.2.5. Le problème quatre (concernant le clonage thérapeutique)....30
4.2.5.1. Remarque préliminaire 30
4.2.5.2. Argumentaire....30
4.2.5.2.1. Argument parlant en faveur de la technique de clonage thérapeutique 30
4.2.5.2.2. Contre-argument mettant en question cet argument (F1)....31

4.2.5.2.2. Arguments parlant en défaveur de la technique de clonage thérapeutique 31
4.2.5.2.3. Contre-arguments mettant en question les arguments G1 et G2....31
4.2.5.3. Le débat final de la C.N.E. 32
4.2.5.3.1. Le cours du débat 32
4.2.5.3.1.1. En faveur du clonage thérapeutique....32
4.2.5.3.1.2. En défaveur du clonage thérapeutique....33
4.2.6. Le problème cinq (concernant les alternatives au clonage thérapeutique)....34
4.2.6.1. Réflexion préliminaire 34
4.2.6.2. Le débat de la C.N.E. 34
4.2.6.2.1. Les prises de position lors d'un tour de table final 34
4.2.6.2.1.1. *La majorité des membres de la C.N.E.* juge que tout en prenant le recul nécessaire, il faudra faire progresser les recherches fondamentales et appliquées, exigées tant par la mise au point de la technique du clonage thérapeutique que par celle des techniques alternatives. 34
4.2.6.2.1.2. Il faudra, jugent ces membres, appliquer les mêmes exigences de sécurité et de prudence dans l'ensemble de ces recherches, tant celles qui sont orientées vers le « clonage thérapeutique » que celles qui le sont vers les techniques alternatives. 34
4.2.6.2.2. *Une minorité de membres* juge qu'il faudrait investir tous les efforts dans les techniques alternatives. 35
4.2.6.2.3. Le résultat du débat 35

Cinquième partie - Volet juridique **....**36

5.1. La législation des pays membres de l'Union concernant la recherche sur les cellules souches 36
5.2. La législation luxembourgeoise 38
5.2.1. La loi luxembourgeoise ne règle pas les techniques en cause dans le présent Avis. 38
5.2.2. Placé devant le problème de l'adoption d'une réglementation de la recherche sur les embryons, de la création d'embryons aux fins de recherche et du clonage thérapeutique, le législateur devra opter entre différentes solutions. 38

5.2.2.1. Le législateur pourra, solution extrême, interdire purement et simplement les techniques présentées ci-dessus. 38
5.2.2.2. Au regard des positions adoptées par la majorité des membres de la Commission à l'occasion du débat éthique, les deux solutions extrêmes ne sont pas à considérer. 38
5.2.3. Si les pouvoirs publics s'engagent, comme les y encourage la Commission, dans la voie d'une réglementation, ils devront opérer un premier choix portant sur l'instrument juridique d'une réglementation. 38
5.2.4. La Commission entend souligner l'importance d'une solution au niveau de l'Union européenne (voir l'Avis de la CNE sur les expériences médicales). 39

Sixième partie - Conclusions de la C.N.E. 41

6.1. Conclusions adoptées par la majorité des membres 41
6.1.1. Conclusions adoptées par une forte majorité des membres 41
6.1.1.1 Embryons surnuméraires 41
6.1.1.2. Création d'embryons en vue de la recherche 41
6.1.2. Conclusions adoptées par la majorité de membres de la C.N.E. 42
6.2. Conclusions adoptées par une minorité de membres de la C.N.E. 42
6.3. Conclusion complémentaire adoptée à l'unanimité 43

Avis 2003.1
La Recherche sur les embryons (II).
Note complémentaire sur la Convention d'Oviedo

Première partie - Remarques introductives 47

1.1. La saisine de la C.N.E. 47
1.1.1. Le premier août 1996, Madame la ministre de l'Education Nationale pria la C.N.E. de préparer un Avis circonstancié sur le projet de Convention en

matière de bioéthique que le Conseil de l'Europe était, à ce moment, en train d'élaborer.....47
1.1.2. A la date du 1er mars 2002, Monsieur le premier ministre demanda à la Commission Nationale d'Ethique d'émettre un Avis complémentaire consacré à la recherche sur les embryons in vitro. 47
1.1.3. Ayant accordé la priorité à une saisine urgente concernant notamment la technique dite de clonage thérapeutique, la C.N.E. ne put aborder la rédaction de la présente *Note complémentaire* qu'après avoir achevé son Avis 2002.3. intitulé *La Recherche sur les embryons. Cellules souches et clonage thérapeutique*. 48
1.2. La structure de la Note complémentaire.....48

Deuxième partie
La recherche sur les embryons in vitro.
Les positions antérieurement adoptées par la C.N.E.**.....**50

2.1. La recherche consacrée aux embryons surnuméraires.....50
2.1.1. Dans son Avis 2000.1 concernant *La procréation médicalement assistée,* la C.N.E. avait confirmé et nuancé une position adoptée dans son Avis 1999.1 consacré à la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*.....50
2.1.2. Dans l'Avis 2002.3.intitulé *La recherche sur les embryons. Cellules souches et clonage thérapeutique,* 14 membres de la C.N.E. confirmèrent, en vertu des arguments développés antérieurement, qu'ils maintenaient la position adoptée, par une forte majorité, dans l'Avis 1999.1. 50
2.2. La production d'embryons humains à des fins de recherche (création d'embryons de recherche) 50
2.2.1. La totalité du chapitre 4.3.3. de l'Avis 2002.3. était consacrée à ce problème. 50
2.2.2.1. *Selon la majorité des membres de la C.N.E.,* leur réponse à la question concernant la création d'embryons de recherche ne pouvait résulter que de la pondération d'exigences normatives difficiles à concilier. 50

2.2.2.2. *Dans l'optique de la minorité des membres*, la création d'embryons *en vue* de la recherche scientifique constituait une instrumentalisation certaine de l'être humain aux premiers stades de sa vie. 51
2.2.2.3. A première vue au moins, il peut sembler que la position adoptée, par la majorité des membres de la C.N.E. est en contradiction avec le second paragraphe de l'article 18 de la Convention d'Oviedo. 51
2.2.3. Aux conditions suivantes, selon la majorité des membres de la C.N.E., une recherche conduite sur des embryons humains (tant sur des embryons surnuméraires que sur des embryons dits de recherche) était admissible. 51
2.2.3.1. Conditions formelles 51
2.2.3.2. Conditions de fond 52
2.3. Le clonage dit thérapeutique 52
2.3.1. A la suite d'un débat circonstancié, neuf membres de la Commission jugent que si cette technique se révèle praticable en médecine humaine, si, un jour, elle est sûre et si, par ailleurs, elle présente des avantages significatifs à l'égard de toute approche alternative, la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique. 52
2.3.2. Cinq membres, en revanche, admettent que pour des raisons éthiques, le clonage thérapeutique n'est pas acceptable. 53

Troisième partie
La ratification de la Convention d'Oviedo est-elle indiquée ? 54

3.1. Le problème 54
3.1.1. A première vue, il peut paraître que l'article 18 de la Convention d'Oviedo interdit toute forme de constitution d'embryons in vitro à des fins de recherche. 54
3.1.2. *La question se pose toutefois si une lecture circonstanciée de l'article 18 ainsi que du Protocole additionnel (datant de 1998) ne révèle point que, d'une part, l'article 18 n'interdit pas nécessairement, d'une manière globale, toute constitution d'embryons à des*

fins de recherche et que, d'autre part, les considérants du protocole additionnel pourraient confirmer cette lecture moins stricte......54
3.2. Interprétation de l'article 18 de la Convention d'Oviedo et du Protocole additionnel.....55
3.2.1. L'article 18 revu dans un contexte sémantique et éthique modifié.....55
3.2.1.1. A l'époque de la rédaction de la Convention, *on ne pouvait envisager, du moins communément, qu'un seul type d'embryon in vitro: l'embryon constitué, dans le contexte de la procréation médicalement assistée par la fertilisation, en laboratoire, dans un milieu nutritif adéquat, d'un ovule par le sperme d'un homme*.....55
3.2.1.2. A partir de 1997, une véritable révolution se produisit. 55
3.2.2. Le Protocole additionnel.....56
3.2.3. L'attitude adoptée par d'autres comités nationaux d'éthique 57
3.3. Les conclusions de la C.N.E.....57
3.3.1. Premier moment du débat.....57
3.3.2. Deuxième moment du débat.....58

Quatrième partie
***La situation légale dans nos pays voisins et dans quelques autres pays européens et extra-européens, les discussions au sein des comités d'éthique nationaux ou de comités comparables ainsi qu'au sein des grandes enceintes internationales*.....60**

4.1. Les disposition légales en vigueur dans d'autres pays 60
4.1.1. Les Etats voisins.....60
4.1.1.1. En Allemagne, la problématique de la recherche sur les embryons est réglée par la Embryonenschutzgesetz de 1990.....60
4.1.1.2. En Belgique, le 3 avril 2003, le Parlement a adopté définitivement une proposition de loi autorisant la recherche sur les embryons in vitro de moins de 14 jours ainsi que le clonage thérapeutique.....61
4.1.1.3. En France, la recherche sur les embryons est régie par les lois dites de bioéthique de 1994. 61

4.1.1.4. Aux Pays-Bas, la loi de juin 2002 sur l'embryon autorise et règle la recherche thérapeutique et non thérapeutique sur les embryons in vitro.....62
4.1.2. La situation légale dans quelques autres pays.....62
4.1.2.1. Pays européens.....62
4.1.2.1.1. En Autriche, « la loi de 1992 sur la médecine reproductive dispose que les cellules capables de se développer ne peuvent être utilisées que pour la procréation médicalement assistée. 62
4.1.2.1.2. Au Danemark, « la loi de 1997 sur la procréation médicalement assistée autorise seulement la recherche destinée à améliorer les techniques de la fécondation in vitro ou du diagnostic préimplantatoire.....62
4.1.2.1.3. En Espagne, « une révision de la législation en vigueur est à l'étude.....63
4.1.2.1.4. En Finlande, « la loi de 1999 sur la recherche médicale régit les conditions préalables de l'utilisation des embryons humains surnuméraires jusqu'au 14e jour de leur développement.....63
4.1.2.1.5. En Italie « une loi relative à la fécondation in vitro est à l'étude. 63
4.1.2.1.6. Au Portugal « un comité a été créé en vue de l'élaboration d'une loi concernant la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines ».....63
4.1.2.1.7. Au Royaume-Uni, la matière est réglée par le « Human Fertilisation and Embryology Act » de 1990, complété par les « Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations » de 2001. 63
4.1.2.1.8. En Suède « la loi de 1991 relative aux "Dispositions aux fins des recherches et des traitements impliquant des ovules humains fécondés" et la loi relative à l'hygiène et aux droits de santé constituent la législation applicable.....64
4.1.2.1.9. En Suisse, la loi actuelle de 1998 sur la procréation médicalement assistée ne règle pas la question de la recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. 64
4.1.2.2. Pays extra-européens 65
4.1.2.2.1. Australie 65

4.1.2.2.2. Le Canada 65
4.1.2.2.3. Les Etats- Unis 65
4.2. Les prises de position des comités d'éthique et d'instances comparables 65
4.2.1. Les Avis qui se prononcent en faveur de la création d'embryons de recherche et du clonage thérapeutique ou laissent ouvertes ces options 66
4.2.1.1. Grande-Bretagne. L'avis du *Nuffield Council on Bioethics* 66
4.2.1.2. L'Avis du Health Council of the Netherlands 67
4.2.2. Un Avis qui se prononce en défaveur et de la création d'embryons de recherche et en défaveur du clonage thérapeutique 67
4.2.3. Les Avis de comités qui reflètent les divergences d'opinion de leurs membres 68
4.2.3.1. L'Avis du C.C.N.E. et les prises de position récentes d'instances scientifiques et politiques françaises 68
4.2.3.1.1. L'Avis du *C.C.N.E.* 68
4.2.3.1.2. En janvier 2003 l'Académie nationale française des Sciences réclama une ouverture à l'égard du clonage thérapeutique. 69
4.2.3.1.3. D'autre part, toutefois, les membres du Sénat s'accordèrent pour interdire le clonage thérapeutique. 69
4.2.3.2. Un Avis du *Nationale Ethikrat* allemand et les prises de position d'autres instances allemandes 70
4.2.3.2.1. Nationaler Ethikrat. *Stellungnahme zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen* 70
4.2.3.2.2. Prises de position d'autres instances allemandes 70
4.2.3.3. L'Avis du Comité Consultatif de Bioéthique belge *Avis N°18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain in vitro* 71
4.2.3.4. L'Avis du comité d'éthique suisse (NEK/CNE) *La recherche sur les cellules souches embryonnaires* 72
4.2.3.5. L'Avis du *Danish Council of Ethics Cloning. Statements from the Danish Council of Ethics* 72
4.3. Les grandes enceintes internationales 73
4.3.1. L'Unesco 73
4.3.1.1. Ce document est essentiellement descriptif. 73

4.3.2. Le Groupe européen d'éthique rendit, le 14 novembre 2000, un avis sur *Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation.* 74

Cinquième partie
Conclusions et recommandations de la C.N.E. 75

5.1. Conclusions 75
5.2. Recommandation de la C.N.E. 76

Avis 2002.2
Les essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain

Première partie - Remarques introductives 79

1.1. L'auto-saisine de la C.N.E. 79
1.2. L'objet de l'Avis 79
1.3. La structure de l'Avis 80

Deuxième partie - Le débat éthique 81

2.1. Premier volet du débat. Les articles 3 à 6 de la directive 2001/20/CE. La protection des personnes participant aux essais cliniques. 81
2.1.1. Les membres de la C.N.E. sont d'avis que les premiers articles centraux de la directive 2001/20/CE (les articles 3 à 6), ainsi que les articles correspondants du projet de règlement grand-ducal, non seulement ne suscitent guère d'objections éthiques *majeures* mais expriment - et équilibrent en général d'une manière judicieuse - un ensemble d'exigences normatives inscrites à l'horizon normatif de notre société. 81
2.1.2. Les membres de la C.N.E. jugent que le contenu normatif de la directive est, de fait, en accord avec les exigences normatives formulées par la Convention d'Oviedo. 81
2.2. Deuxième volet du débat éthique 82

2.2.1. Le promoteur devrait-il être obligé de notifier aux autorités compétentes et de signaler aux comités d'éthique compétents l'ensemble des modifications qu'il apporte à un protocole ?.....82
2.2.1.1. A son cinquième alinéa, l'Avis du Collège Médical comporte la réflexion suivante. 82
2.2.1.2. Discussion de cette réflexion par les membres de la C.N.E. 83
2.2.1.2.1. Argumentaires 83
2.2.1.2.1.1. Arguments parlant en faveur de la notification de l'ensemble des modifications apportées à un protocole 83
2.2.1.2.1.2. Contre-arguments parlant en défaveur de la notification de l'ensemble des modifications apportées à un protocole 83
2.2.1.2.2. Le débat de la C.N.E. 84
2.2.1.2.2.1. Les membres de la C.N.E. jugent qu'il faudra, dans toute la mesure du possible, répondre à la fois aux exigences suivantes. 84
2.2.1.2.2.2. Les membres la C.N.E. jugent que ces exigences peuvent être satisfaites le plus aisément par l'intermédiaire de la mise en place de « guidelines » à la fois précises, transparentes et fiables. (Voir troisième partie de cet Avis). 85

Troisième partie - Eclaircissement de la directive au moyen de « guidelines ».86

3.1. Le groupe de travail *ad hoc* 86
3.2. Eclaircissements de la directive européenne 87
3.2.1. Précisions apportées aux critères gouvernant la notification des modifications de protocole 87
3.2.2. La base européenne de données 88
3.2.3. Dans le contexte de l'élaboration des « guidelines », la C.N.E. suggère au Gouvernement de rester en contact étroit avec les rapporteurs et co-rapporteurs des comités chargés d'élaborer ces documents et de les prier de veiller tant à la précision des critères gouvernant la notification des modifications de protocole qu'à la sécurité des participants (et cela notamment par l'intermédiaire des modalités réglant la

mise en place d'une base de données européenne suffisamment (mais non excessivement) détaillée......88

Quatrième partie - Aspects juridiques**.....**89

Cinquième partie - Les recommandations et conclusions de la C.N.E. 92

5.1. Recommandation à portée très générale.....92
5.2. Conclusions spécifiques 92

Annexe I – Bibliographie

1. Ouvrages généraux 95
2. Monographies.....95
3. Instances nationales d'éthique 95
4. Instances supranationales d'éthique 97
5. Rapports.....98
6. Arrêts et textes législatifs 98
7. Directives, Conventions, Guidelines 99
3. Articles 100

Annexe II – SCHEDULE 2 of the HFE Act

Activities for which licences may be granted 101

Avis 2002.3

La recherche sur les embryons (I). Les cellules souches et le clonage thérapeutique

Première partie – Remarques introductives

1.1 La saisine de la C.N.E. et ses antécédents

Dans son Avis 1/1999 (consacré à *la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*), la C.N.E. avait abordé, une première fois, la recherche sur les embryons in vitro surnuméraires[1]. La commission n'avait point toutefois, dans cet Avis, pris position à l'égard des problèmes soulevés par le « clonage thérapeutique ».

En préparant son Avis 1/2001 (portant sur la *Procréation médicalement assistée*), elle avait, en revanche, esquissé un chapitre consacré à ce sujet. Celui-ci ne présentant toutefois qu'une relation très indirecte avec la P.M.A., le sujet étant délicat et aucun consensus n'ayant pu être obtenu à un moment où la finalisation de l'Avis s'imposait, la C.N.E. avait reporté à une date ultérieure sa prise de position à l'égard du clonage thérapeutique et des problèmes soulevés par la recherche sur les cellules souches embryonnaires (et adultes).

Le 10 juin 2002, Madame la Ministre de la Culture, de l'Enseignement et de la Recherche pria la C.N.E. de lui soumettre « dans les meilleurs délais l'avis en préparation au sein de (la) Commission portant sur le clonage thérapeutique ».

La C.N.E. consacra à cet Avis une partie de la séance du 19 juin 2002 ainsi que les séances des 10 juillet, 12 juillet, 15 juillet, 23 septembre, 2 octobre, 16 octobre, 23 octobre, 7 novembre, 20 novembre et 28 novembre (plénière). Lors de la plénière du 28 novembre l'Avis fut adopté à l'unanimité par les membres présents (13 sur 15).

1.2 La structure de l'Avis

La seconde partie de l'Avis – faisant suite à quelques brèves remarques introductives (1) – est consacrée à un ensemble de définitions (2). La formulation des problèmes éthiques à examiner supposant des informations scientifiques, la troisième partie est de nature technique (3). La quatrième partie, centrale, a pour objet le débat éthique proprement dit. Elle examine, en premier lieu, la manière dont il est indiqué d'aborder, dans les débats d'un comité d'éthique, les problèmes concernant le statut de l'embryon humain (4.1.). Elle est consacrée par ailleurs à la recherche sur les embryons

[1] *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, Avis 1/1999 de la Commission Consultative Nationale d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé* (Fascicule III édité par Jean-Paul Harpes et Edmond Wagner, Luxembourg : Publications du Centre Universitaire, 1999.)

surnuméraires non revendiqués dans un projet parental (4.2.), à la création d'embryons[2] en vue de la recherche (4.3.), aux recherches portant sur les cellules souches embryonnaires (4.4.), au clonage thérapeutique (4.5.) ainsi qu'aux techniques alternatives (4.6.). La cinquième partie de l'Avis est constituée par un volet juridique (5). La sixième et dernière partie enfin a pour objet les conclusions de la C.N.E. (6).

[2] Pour la notion d'embryon, voir la deuxième partie de cet Avis et la section 4.2.3.1.

Deuxième partie – La terminologie adoptée dans cet Avis

Afin d'éviter des ambiguïtés et malentendus – le terme « embryon », notamment, n'étant pas employé de la même façon par tous les auteurs dans tous les contextes – nous partirons d'un certain nombre d'éclaircissements d'ordre terminologique.

Glossaire[3]

Œuf

Ovocyte fécondé par un spermatozoïde

Embryon

Définition *a priori* : Résultat des premières divisions de segmentation de l'œuf.
Fernand Leroy relève : « Même parmi les embryologistes, les uns parlent d'embryons dès le stade d'ovocyte récemment fécondé, tandis que d'autres veulent attendre l'apparition de la ligne primitive vers la fin de la deuxième semaine de gestation ». Nous optons pour la première lecture qui correspond à l'usage le plus commun. Celui-ci s'exprime d'ailleurs dans l'expression « cellules souches embryonnaires »[4].

Définition *a posteriori* : L'entité biologique qui, placée dans les conditions appropriées, possède les potentialités de se développer vers un individu mature sans avoir recours à des remaniements du génome. Ne pas prendre en considération cette deuxième version de la définition mènerait à une banalisation de l'enjeu éthique du clonage par transfert nucléaire somatique.

Cellule souche

Cellule qui possède les potentialités intrinsèques de se développer vers tout type de cellule de l'organisme mature. On la désigne de totipotente ou du moins pluripotente. Par leur capacité à régénérer les tissus du corps, elles présentent des applications thérapeutiques potentielles multiples. Une cellule souche n'est cependant pas capable de se développer naturellement vers un organisme complet. On distingue les cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes et dans un contexte différent les cellules germinales embryonnaires qui sont à l'origine de la lignée cellulaire gamétique.

[3] Voir aussi les définitions fournies, au fil des développements, dans la troisième partie de cet Avis.
[4] Voir article « Statut de l'embryon », dans Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa (sous la direction de), *Nouvelle encyclopédie de la bioéthique*, Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

Embryon surnuméraire

« Les embryons surnuméraires sont des embryons humains produits lors de la fécondation in vitro et qui ne sont pas réimplantés dans l'utérus de la femme »[5].

Embryon de recherche

Terme utilisé communément pour désigner les embryons créés en vue de la recherche [6].

Clonage thérapeutique

Terme utilisé communément pour désigner la technologie impliquant le transfert nucléaire d'un noyau d'une cellule somatique vers un ovocyte énucléé suivi d'un début de phase de segmentation s'arrêtant au stade blastocyste. Le blastocyste héberge les cellules souches embryonnaires qui pourraient être utilisées pour réaliser des greffes thérapeutiques.

Blastocyste

Stade issu de la phase de segmentation de l'œuf qui est constitué d'une bonne centaine de cellules. Il s'agit d'une sphère creuse renfermant un amas de cellules souches embryonnaires.

Cellule somatique

Toute cellule, embryonnaire ou adulte, non-impliquée dans la genèse de la lignée germinale.

Cellule germinale

Toute cellule, embryonnaire ou adulte, qui est directement ou via des divisions cellulaires à l'origine de la formation des gamètes.

---

[5] Edith Deleury, dans : Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa (sous la direction de*), Nouvelle encyclopédie de bioéthique* , Bruxelles : De Boeck, Université, 2001.

[6] Notons que les « embryons de recherche » dont il s'agit de savoir, dans le présent Avis, si la création est acceptable dans une optique éthique *ne se développent, (dans le contexte du clonage thérapeutique et de la libération de cellules souches embryonnaires) que jusqu'au stade blastocyste.* Il s'agit donc d'un sous-ensemble bien défini d'embryons de recherche . La recherche portant sur ces derniers n'a pour objet qu'un stade du développement embryonnaire antérieur à la formation de la « ligne primitive », c'est à dire à l'apparition d'éléments du système nerveux et au début d'individualisation de l'embryon. Or le stade de quatorze jours constitue « la limite la plus communément admise » à l'acceptabilité éthique de la recherche sur l'embryon humain (voir par exemple Marie-Hélène Parizeau, article « Expérimentation sur l'embryon » dans Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa (sous la direction de), *Nouvelle encyclopédie de bioéthique,* Bruxelles : De Boeck Université, 2001).

Troisième partie – Une approche technique
Clonage thérapeutique et cellules souches

Le but de ce texte est de présenter plusieurs méthodologies sous leurs aspects techniques et scientifiques. Leurs potentialités ainsi que leurs limitations seront évoquées. Aucune prise de position éthique ne sera développée ici.

3.1. Introduction

Il y a deux ans, le clonage thérapeutique fut présenté comme la solution miracle aux problèmes médicaux majeurs de notre société. Le raisonnement est simple. Il suffit de prendre les deux découvertes les plus spectaculaires de la dernière décennie, de les combiner en une seule approche et nous disposons d'une technologie qui produira des miracles médicaux. Ces découvertes sont d'un côté le transfert nucléaire, mieux connu sous le terme de clonage, qui nous a donné la brebis Dolly en 1997, et de l'autre côté la mise en culture de cellules souches humaines embryonnaires en 1998. Le miracle attendu est la genèse de tissus de remplacement « personnalisés » pour combattre les ravages du vieillissement et des maladies. Car la combinaison des deux techniques permettra de produire des cellules qui seront génétiquement identiques à celles du patient-« hôte » et élimineront de ce fait les problèmes de rejet de greffe.

3.2. Le transfert nucléaire

3.2.1. Principe

Depuis quelques années maintenant, plusieurs équipes indépendantes ont réalisé des « clonages » de mammifères : ovidés, bovidés, rongeurs, suidés et félidés. Ces « clonages » ressemblent techniquement à celui décrit pour la brebis Dolly. ***Le transfert nucléaire consiste à remplacer le noyau cellulaire d'un ovocyte (donc non-fécondé) par le noyau d'une cellule somatique.*** Le noyau de l'ovocyte est éliminé par irradiation. Il est remplacé par un noyau prélevé dans une cellule somatique de l'organisme donneur de la même espèce. Comme la presque totalité des noyaux somatiques, celui-ci contiendra donc un double exemplaire du génome complet. La prouesse technique des dernières années consiste surtout dans une description précise des manipulations qui synchronisent le cycle du noyau introduit avec celui de l'ovocyte receveur. L'introduction du noyau suivie des manipulations de synchronisation amènent l'ovocyte vers un cycle cellulaire actif correspondant à la phase de prolifération de la segmentation de l'œuf fécondé. Cette prolifération est absolument comparable à celle que produit un œuf fécondé. Elle conduit vers la mise en place d'un stade pluricellulaire appelé blastocyste. Ce blastocyste

est alors transféré dans une femelle porteuse. L'embryon s'implante dans l'utérus et est porté jusqu'à la naissance.

3.2.2. Limitations techniques

Comme mentionné plus haut, cette méthodologie a produit des clones chez certains mammifères. Le rendement est cependant assez faible, car très peu de blastocystes se développent à partir des ovocytes ayant subi un transfert nucléaire ; de nombreuses tentatives étaient chaque fois nécessaires avant d'aboutir à un embryon. Des essais menés sur des ovocytes de primates non-humains n'ont jusqu'à présent abouti à aucun résultat. Ces cellules ne font qu'une ou deux divisions avant de mourir. Ce phénomène entraîne un certain pessimisme vis-à-vis des perspectives du clonage humain. Mais, il est évident que les efforts de recherche des années à venir vont résoudre ces problèmes techniques.

3.3. Les cellules souches embryonnaires

3.3.1. Principe

Très rapidement après sa fécondation, l'œuf fécondé de mammifère commence ses divisions de segmentation qui produisent en quelques jours une centaine de cellules. Ces blastomères s'organisent en une sphère creuse légèrement aplatie. Son centre renferme un amas de cellules dont la descendance constituera l'embryon proprement dit. Ces cellules sont de petite taille et ne montrent aucune différenciation particulière. Elles vont plus tard devoir se différencier, après de multiples divisions, vers les différents types cellulaires qui composent l'organisme adulte. Chacune de ces cellules initiales possède la capacité de se différencier en tout type de cellule de l'organisme mature. Par conséquent, on les qualifie de totipotentes. Ce sont les cellules souches embryonnaires (embryonic stem cells, ES). Ces cellules peuvent être maintenues indéfiniment en culture cellulaire sans montrer de différenciation. Par contre, suivant les conditions de culture choisies (types de facteurs de croissance ajoutés, présence de molécules de contact, etc.), une voie de différenciation sera entamée de façon non réversible. On a ainsi pu obtenir in vitro un grand éventail de différents types cellulaires : neurones, cellules sanguines, muscles, cartilage, cellules endocrines, etc. Des expériences similaires avec des résultats comparables ont été réalisées depuis 1998 sur les embryons humains.

L'application évidente de ces expériences est le domaine de la médecine des transplantations. Ces cellules souches constituent une source très intéressante pour le remplacement des cellules différenciées des organes devenus malades.

3.3.2. Limitations techniques

En dehors des considérations éthiques, l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines comme greffons se heurte à plusieurs problèmes techniques. Les connaissances sur les diverses voies de différenciation sont encore très fragmentaires. Les cellules cultivées ne sont pas nécessairement stabilisées dans leur voie de différenciation. Lors des essais sur animaux, on a souvent constaté le développement de tumeurs (tératocarcinomes) à partir des cellules souches transplantées. Le problème classique de la transplantation tissulaire reste de mise : les réactions de rejet de greffe vis-à-vis du tissu transplanté (et parfois même l'inverse). De plus, techniquement les manipulations sont sophistiquées et ne sont donc réalisables qu'à des coûts très élevés.

3.4 Le clonage thérapeutique

3.4.1. Principe

Afin de contourner au moins la problématique des rejets de greffe, les chercheurs se sont rapidement tournés vers une combinaison des deux techniques décrites ci-dessus. ***Le clonage thérapeutique consiste donc en un transfert nucléaire effectué sur un ovocyte énucléé en injectant le noyau d'une cellule somatique du « patient » qui a besoin d'une transplantation.*** L'ovocyte, qui possède maintenant le même génome nucléaire que l'organisme donneur du noyau, entre en phase de prolifération et pourra se développer *ex vivo* en un blastocyste. Cet embryon est ensuite dissocié par un traitement chimique et/ou mécanique afin de libérer les cellules souches enfermées. Après une phase de prolifération *in vitro*, ces cellules sont cultivées en présence des facteurs de différenciation nécessaires pour obtenir le type de cellules souhaité. À plusieurs reprises, il a été montré que ces cellules sont parfaitement capables de s'intégrer dans les tissus à réparer. Les domaines de la médecine humaine particulièrement intéressés par cette technologie sont entre autres les traitements de cancer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie d'Alzheimer, la sclérose amyotrophique latérale, l'infarctus du myocarde, le diabète insulinodépendant, certaines formes d'hépatites, les greffes de peau et de cornée, certaines dystrophies musculaires, mais également des maladies moins graves comme la régression du cartilage articulaire. Il faut même s'attendre à ce que la médecine esthétique voire la cosmétique découvre des applications. Puisque ces cellules expriment les mêmes molécules d'histocompatibilité que le tissu receveur, aucune réaction immunitaire de rejet n'est à craindre. En théorie du moins, ceci constitue donc la source idéale pour tout tissu de remplacement.

3.4.2. Limitations techniques

Les limitations techniques de cette technologie combinent évidemment celles des deux techniques sur lesquelles elle est basée. Surtout les tératocarcinomes[7] sont à redouter puisqu'aucune surveillance par le système immunitaire ne sera possible.

3.4.3. Les alternatives

3.4.3.1. Le transfert nucléaire sur des cellules souches embryonnaires

Certaines équipes, surtout dans l'industrie biotechnologique, semblent explorer la possibilité de réaliser des banques de cellules souches embryonnaires. Ces cellules souches pourraient servir comme cellules hôtes à des transferts nucléaires à partir de cellules somatiques des patients. L'avantage de cette approche réside dans le fait qu'elle pourra réduire le nombre d'embryons utilisés. Malheureusement, très peu de données existent actuellement sur ces approches.

3.4.3.2. Les cellules souches de l'organisme adulte

Les travaux de recherche des dernières années ont révélé que l'organisme adulte possède également des cellules peu ou pas différenciées qui peuvent régénérer les différents organes. Certains sites anatomiques comme la moelle osseuse et le cerveau contiennent de vraies cellules souches puisqu'elles peuvent se différencier vers de multiples types cellulaires. Un travail très récent[8] décrit une population cellulaire rare de la moelle osseuse qui peut se transformer en toute une panoplie de tissus. Cette population de cellules souches a été observée chez la souris, le rat et l'être humain. Prélevées chez le patient nécessitant une greffe, ces cellules pourraient être cultivées pour augmenter leur nombre, puis différenciées *ex vivo* ou *in vivo* afin d'obtenir les cellules différenciées visées pour la transplantation.

Il faut cependant remarquer que ces cellules sont rares et aujourd'hui encore difficiles à obtenir. Par contre, puisqu'il s'agit d'une autogreffe, aucun danger de rejet ne subsiste.

Il est également envisageable de ne pas recourir aux cellules souches du patient lui-même, mais plutôt à celles d'une banque de cellules souches adultes et de

[7] Il s'agit de tumeurs qui se développent à partir de tissus embryonnaires et qui montrent souvent une différenciation anarchique où l'on peut retrouver de la peau, de l'os, ou des épithelia glandulaires mélangés à des cellules souches non-différenciées.
[8] Jiang et al., Nature, 418, 41-49, July, 2002.

passer par la voie du transfert nucléaire. Cependant, cette voie n'est pas encore suffisamment explorée par des études approfondies.

3.4.3.3. La re-programmation des cellules déjà différenciées

Diverses équipes ont pu montrer récemment qu'il est possible, du moins pour certains types cellulaires, d'inverser la différenciation et de ramener une cellule adulte vers un état de cellule souche. Bien que ces travaux ne soient qu'à leurs débuts, leurs perspectives sont séduisantes : pouvoir produire à partir d'un tissu endommagé suffisamment de ces cellules nécessaires pour le réparer. Beaucoup de recherches sont cependant encore nécessaires pour définir les stratégies moléculaires et bien comprendre les mécanismes impliqués.

3.4.4. Méthodes de validation

La transplantation des cellules souches embryonnaires issues du clonage thérapeutique, de même que des cellules souches adultes posera une série de problèmes d'ordre médical. Suivant le tissu en question, quel sera le rendement dans la différenciation visée ? Est-ce que les cellules greffées s'intègrent fonctionnellement dans le tissu du patient ? Quel est le danger de voir se développer un tératocarcinome ? Est-ce qu'un traitement avec des facteurs de différenciation est utile ? Est-ce que les cellules greffées entreprennent des migrations non-désirées ?

Pour répondre à ces questions deux approches sont envisageables.

Une approche empirique de type « trial and error » est possible. Elle aura pour but d'éviter toute recherche fondamentale sur l'embryologie humaine et cela afin de renoncer à l'utilisation d'embryons humains pour la recherche. Elle impliquera de longues études préalables *in vitro* et sur l'animal. S'agissant de la problématique de la différenciation cellulaire, les résultats de ces expériences doivent être interprétées avec beaucoup de prudence lors des transpositions sur l'être humain. Des études cliniques à grande échelle sur les patients volontaires seront nécessaires avant de pouvoir définir pour chaque type de greffe le protocole thérapeutique à suivre. Ces études cliniques seront à haut risque puisque du matériel potentiellement tumoral est administré à des patients.

La deuxième approche essayera de réduire les études cliniques. À côté des études *in vitro* et sur l'animal, elle impliquera des travaux de recherche fondamentale sur l'embryologie humaine. Il est fort probable, qu'à côté des embryons dits surnuméraires, les chercheurs aient recours à des embryons dits

de recherche. Les résultats de ces études permettront de mieux cerner les dangers potentiels et les moyens d'utilisation des cellules souches (embryonnaires ou adultes). Mais il ne faudra pas se leurrer : les tests cliniques sur patients resteront obligatoires. Cette approche permettra d'en diminuer l'étendue et de mieux en définir les dangers.

3.5. Remarques finales[9]

Techniquement le clonage thérapeutique n'est pas encore applicable en médecine humaine, mais il est hautement probable que dans les mois à venir la situation évoluera. En dehors de toute considération éthique et morale ainsi que des limitations techniques actuelles, cette approche promet de multiples applications médicales. Parmi les alternatives, ce sont surtout les cellules souches adultes qui constituent une voie très prometteuse aboutissant aux mêmes applications avec cependant certains risques en moins. L'avenir nous montrera pour quelles applications cliniques les cellules souches adultes seront un réel substitut.

Cependant, il faut absolument souligner que nos connaissances fondamentales en biologie du développement et de l'embryologie moléculaire sont encore très fragmentaires. Surtout les processus de différenciation cellulaire sont très peu connus. Des différences significatives entre espèces mammaliennes compliquent l'approche comparative et s'ajoutent donc à ce manque de connaissances.

Chacune des techniques décrites plus haut, clonage thérapeutique ou techniques alternatives, implique la différenciation de cellules souches vers le type cellulaire mature qui doit être remplacé dans l'organisme du patient. Cette différenciation est un processus biologique très complexe, qui n'a pas le droit à l'erreur, car celle-ci impliquerait la transformation tumorale des cellules souches. Dans cet ordre d'idées il est donc impératif de compléter nos connaissances sur ces phénomènes de différenciation.

La recherche fondamentale en biologie du développement et en embryologie moléculaire devra donc préparer le terrain. Or, à côté des études* in vitro *et sur l'animal, une partie non-négligeable des travaux de recherche nécessaires devra être réalisée sur du matériel humain : les cellules souches adultes mais aussi les cellules souches embryonnaires. Dans l'état actuel des

[9] Soulignons que ces remarques sont de nature technique, et que, en tant que telles, elles n'ont pas de portée éthique. Dans la quatrième partie de cet Avis, la Commission examine les questions éthiques qui sont soulevées dans le contexte scientifique actuel. Une première formulation de ces questions est proposée au chapitre 4.1.

connaissances, les travaux sur les embryons humains (stade blastocyste) sont incontournables peu importe la perspective qui sera retenue en définitive [10].

Avant toute application clinique, un investissement plus ou moins étendu dans la recherche fondamentale sur la biologie des cellules souches, embryonnaires tout aussi bien qu'adultes est souhaitable. La confiance des médecins dans ces techniques et leur application future en médecine curative dépendront des efforts réalisés tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique. Une mise en œuvre convenable et médicalement défendable des applications thérapeutiques exposées ci-dessus (clonage thérapeutique et ses alternatives) nécessitera donc toujours obligatoirement une étude très approfondie des mécanismes fondamentaux de l'embryologie moléculaire humaine.

[10] A la section 3.4.4. nous avons sans doute envisagé une approche empirique de type « trial and error » qui se propose d'éviter toute recherche fondamentale sur l'embryologie. Cette approche suppose toutefois des études cliniques à haut risque. Or si l'on veut éviter ces études cliniques très risquées, il faudra, à côté des études *in vitro* et sur l'animal, procéder à des recherches fondamentales sur l'embryologie humaine.

Quatrième partie – Volet éthique

4.1 Du débat scientifique au débat éthique

4.1.1. Nous avons souligné que la troisième partie de cet Avis a une portée purement technique. Les problèmes éthiques n'y sont pas encore abordés.

Dans la première section de la quatrième partie en revanche, nous formulons plusieurs questions éthiques majeures qui se posent dans le contexte de la situation scientifique évoquée.

Ces questions ont pour objet, d'une part, la nature du débat qui est mené dans une commission d'éthique.[11] Elles ont pour objet d'autre part, comme d'ailleurs la majorité des questions éthiques, un complexe de tensions et apparentes incompatibilités qui se manifestent entre des ensembles d'exigences normatives et de valeurs qui appartiennent, les unes et les autres, à notre horizon normatif[12]. L'interrogation éthique se propose de parvenir à une balance raisonnée entre ces exigences et valeurs. ***Dans le domaine qui nous concerne, les tensions normatives qu'il s'agira d'équilibrer portent, notamment, d'une part, sur la sollicitude dont nous devons faire preuve à l'égard de la vie humaine à ses premiers stades et, d'autre part, sur les souffrances des malades et les espoirs que ceux-ci mettent dans le progrès des techniques de la médecine régénératrice. Elles portent, par ailleurs, sur un possible antagonisme entre l'avancée des techniques médicales d'un côté, et, d'un autre côté, les bouleversements que celles-ci pourraient produire dans l'image (normative) que nous nous faisons de nous-mêmes.***

4.1.2. En fait la section finale de la troisième partie de cet Avis comporte trois remarques de nature technique qui appellent une réflexion d'ordre éthique. Il sera utile de rappeler ces remarques.

- D'une part, même en dehors de toute application clinique, dans l'optique de l'optimisation des progrès de la recherche, un investissement dans la recherche fondamentale sur les cellules souches, embryonnaires tout aussi bien qu'adultes, est indiqué afin de mieux connaître les mécanismes impliqués dans le développement et la différenciation des cellules.

- D'autre part, tant le clonage thérapeutique que les techniques alternatives impliquent la différenciation de cellules souches vers le type cellulaire mature qui doit être remplacé dans l'organisme humain. Cette différenciation est un processus biologique complexe qui comporte le

[11] A proprement parler cette question est plutôt de nature métaéthique.
[12] Ou aux horizons normatifs croisés de personnes faisant preuve de sensibilités éthiques différentes.

risque d'une transformation tumorale des cellules souches. Le développement tant de la technique du clonage thérapeutique que des techniques alternatives exige dès lors que nos connaissances sur les phénomènes de différenciation soient complétées.

- Or une partie non négligeable des travaux de recherche fondamentale nécessaires devra être réalisée sur du matériel humain : les cellules souches adultes mais aussi et surtout les cellules souches embryonnaires**.**

4.1.3. Les questions éthiques

4.1.3.1. Dans l'optique d'une réflexion éthique, nous devons choisir – tout en tenant compte de positions intermédiaires éventuelles – entre deux approches.

Ou bien nous jugeons que le sort des malades appelle, pour des raisons éthiques, un investissement dans les recherches fondamentales consacrées au développement et à la différenciation des cellules, et cela sans que ne soit, pour autant, compromise la sollicitude que nous devons manifester pour les premiers stades du développement humain[13]. Si nous prenons cette option, la recherche sur du matériel humain est indiquée. Les recherches pratiquées sur des embryons humains étant chose très délicate, elles devront toutefois être soumises à des conditions très strictes.

Ou bien nous jugeons que les promesses pour les malades que comporte la recherche menée sur des embryons humains ne l'emportent pas sur nos appréhensions à l'égard du sort de ces derniers et sur les conséquences que cette recherche pourrait avoir sur l'image (normative) que nous nous faisons de nous mêmes. Si nous prenons cette seconde option, nous devons nous prononcer contre les recherches menées sur des embryons humains.

4.1.3.2. Les questions se nuancent du fait que la recherche peut porter soit sur des embryons surnuméraires soit sur des embryons créés en vue de la recherche[14]. Elles se compliquent par ailleurs du fait que la recherche portant sur des cellules souches embryonnaires libérées, au stade blastocyste, à partir d'embryons constitués par la technique du transfert nucléaire soulèvent des questions liées à la proximité structurale du clonage thérapeutique et du clonage reproductif.

Tel étant le cas, les problèmes suivants, pour le moins, doivent être discutés.

---

[13] On peut prendre cette option en raison de l'espoir qu'elle promet aux malades, tout en ressentant, comme l'expriment certains membres de la Commission, un malaise très réel à l'égard de l'expérimentation pratiquée sur des embryons humains.

[14] Au sujet de cette notion, voir section 4.2.3.1.

Problème 1 :

Quelle position à l'égard du statut de l'embryon humain est-il indiqué d'adopter dans le débat, pluraliste, d'une commission d'éthique ?

A ce sujet, la C.N.E. s'est mise d'accord, dans plusieurs Avis successifs[15], sur une approche prudente qu'il faudra brièvement rediscuter.

Problème 2 :

Est-il acceptable, dans une optique éthique, de destiner à la recherche, à certaines conditions bien définies, les embryons surnuméraires qui ne sont plus revendiqués dans un projet parental ?

Problème 3 :

Dans une optique éthique, la création d'embryons[16] (« embryons de recherche ») en vue de la recherche à visée thérapeutique est-elle admissible?[17]

Problème 4 :

Le clonage thérapeutique est-il acceptable dans une optique éthique ?

Problème 5 :

Comment est-il indiqué de se positionner – en adoptant une optique tenant compte à la fois d'exigences éthiques et techniques – dans le débat confrontant la technique du clonage thérapeutique et certaines techniques alternatives susceptibles d'écarter cette dernière ?

---

[15] Avis 1/1999 : *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, Luxembourg, 1999.
Avis 1/2001 : *La procréation médicalement assistée*, Luxembourg, 2000.

[16] Pour les notions d'embryon et d'embryon de recherche, voir section 4.2.3.1.

[17] Pour autant qu'actuellement la technique du clonage thérapeutique n'est pas encore applicable en médecine humaine, la recherche sur l'embryon humain, exigée en vue d'obtenir une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans le développement et la différenciation des cellules, pourra, dans une première étape au moins, porter sur des embryons surnuméraires pour autant que le nombre de ces derniers – ce qui sans doute toutefois n'est pas le cas – est suffisant.

4.2. Analyse des problèmes, argumentaires éthiques et débat final de la C.N.E. concernant chacun des cinq problèmes évoqués

4.2.0. Remarque préliminaire. La manière dont furent structurés les débats de la C.N.E.

La Commission procéda de la manière suivante qu'il sera utile de décrire brièvement, en vue de mieux faire comprendre la portée des argumentaires et protocoles de débats figurant dans cet Avis.

- Dans une première étape les membres délimitèrent les problèmes à discuter (Voir 4.1.).

- Dans une deuxième étape, la Commission procéda, à l'égard de chacun de ces problèmes, à un (ou à plusieurs) tour(s) de table au cours desquels les consensus et dissensions des membres se manifestèrent. Des lignes d'argumentation s'esquissèrent, des arguments et contre-arguments furent formulés. L'ensemble de ces arguments et contre-arguments fut réuni dans un argumentaire qui devait servir de base au débat final.

- Au cours du débat final, les membres, dont les clivages d'opinion s'étaient précisés au cours des discussions, prirent, définitivement, position en précisant et en ré-articulant les arguments qui, à leur avis, plaidaient, en tout premier lieu, en faveur des conclusions qu'ils adoptaient.

4.2.1. Le premier problème (concernant le statut des embryons)

4.2.1.1. Position antérieurement adoptée par la C.N.E.

A l'égard du premier problème, la C.N.E. adopta, dans son Avis 1/1999 concernant la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, une approche méthodologique modeste* qu'elle maintint dans son Avis 1/2001 concernant *La procréation médicalement assistée.*

Dans ce dernier Avis, elle présenta ainsi cette position :

L'attribution d'un statut moral au pré-embryon, à l'embryon au sens restreint de ce terme, au fœtus enfin repose *communément* sur des présupposés enracinés dans des orientations philosophiques et culturelles. Le découpage des dates à partir desquelles, d'après différents auteurs, l'embryon doit bénéficier d'une protection radicale ou relative est du moins largement fonction de ces présupposés. Or en raison de la divergence des conceptions philosophiques et

des traditions culturelles, il n'est pas possible, dans un débat pluri-culturel[18], d'aboutir à un consensus au sujet de ces présupposés. Peu importe, d'ailleurs, que ce débat soit international ou national. Les sociétés nationales tendent, en effet, à devenir, à leur tour, pluri-culturelles.

Tel étant le cas, la C.N.E. opte pour une démarche modeste. Aucun consensus ne pouvant être obtenu à l'égard des présupposés qui sous-tendent communément le débat sur le statut de l'embryon, la Commission *fera abstraction de ce débat*[19]. Elle tient à souligner qu'elle n'en est pas moins consciente de ce que l'embryon correspond à un stade dans le développement de l'être humain et doit être traité avec la sollicitude qui lui est due.

4.2.1.2. Brève re-discussion de cette position

14 membres de la C.N.E. confirment que, pour les raisons qui y sont formulées, ils maintiennent la position adoptée dans l'Avis 1/2001.

L'un d'entre eux fait la remarque suivante : « Pour des raisons pragmatiques, je partage l'option pour une approche modeste. Je me rends toutefois compte que la réponse à la question fondamentale de la création ou de l'utilisation d'embryons à des fins thérapeutiques est fortement influencée par le "non-dit" à propos du statut de l'embryon ».

Un autre membre de la Commission prend distance par rapport au consensus antérieurement acquis.

[18] Une société peut être pluri-culturelle dans deux optiques au moins : elle peut l'être d'une part si, à la suite éventuellement de l'immigration, des groupes de traditions culturelles différentes cohabitent dans un même pays ou dans une même région ; elle peut l'être d'autre part si, à la suite d'un processus historique complexe, des clivages et orientations culturels différents se développent, s'opposent, s'interpénètrent. Au premier de ces deux sens, la France est pluri-culturelle en raison de la présence d'une forte minorité musulmane. Au second sens, nos sociétés sont pluri-culturelles dans la mesure ou des traditions chrétiennes, laïques, conservatrices ou progressistes… rendent de plus en plus complexe notre horizon culturel et, notamment, normatif. Dans ce sens, chacun d'entre nous participe à une pluralité de cultures. La pluri-culturalité commence dans nos propres têtes.

[19] Un membre de la Commission relève qu'il n'approuve pas la décision de laisser entre parenthèses un débat pour la raison qu'il repose sur des présupposés à l'égard desquels il est difficile de se mettre d'accord dans une société pluri-culturelle.
Dans le présent Avis devraient être évoqués et discutés selon lui :

- les présupposés du débat concernant le statut des embryons et, semblablement :
- les présupposés de la conviction selon laquelle, pour sauver des vies, tout est permis,
- les présupposés du statut accordé communément à la science et à la recherche scientifique,
- les présupposés à l'égard de la santé des bien nantis de ce monde que comporte la politique actuelle de la recherche consacrée, entre autres choses, aux embryons humains et à son incidence sur la médecine régénératrice.

4.2.2. Le second problème (concernant la recherche portant sur des embryons surnuméraires)

4.2.2.1. Position antérieurement adoptée par la Commission

Dans son Avis 1/2001 concernant la Procréation médicalement assistée, la C.N.E. avait confirmé et nuancé une position adoptée dans son Avis 1/1999. concernant la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine. A une forte majorité (douze sur quinze membres), elle avait jugé

> « que les embryons surnuméraires qui ne sont plus revendiqués dans le cadre d'un projet parental devront être consacrés à la recherche a finalité thérapeutique plutôt que détruits ».

Deux membres étaient opposés, pour des raisons éthiques, à la production d'embryons, même en vue de la P.M.A. Un membre jugeait que la recherche sur des embryons surnuméraires ou non produits à des fins de recherche devait avoir pour seul objet d'éviter des maladies héréditaires.

4.2.2.2. Nouvelle prise de position de la C.N.E.

4.2.2.2.1. Le débat

En vertu des arguments développés antérieurement, 14 membres de la C.N.E. confirment qu'ils maintiennent la position adoptée, par une forte majorité, dans l'Avis 1/1999.

Un membre se prononce ainsi : « La proposition antérieurement adoptée par la C.N.E. n'est pas seulement acceptable, elle est recommandable. Les techniques actuelles de PMA n'auraient pas pu être développées sans avoir recours aux études sur des embryons humains. L'utilisation de ces embryons est susceptible d'augmenter encore les performances et les rendements de la P.M.A. Les parents impliqués n'auront que très peu d'arguments pour interdire l'utilisation des embryons surnuméraires ».

« Le même raisonnement, juge par ailleurs ce membre, qui m'amène à porter une carte de donneur d'organe m'oblige à accepter l'utilisation des embryons surnuméraires pour la recherche. Ces embryons serviront, d'un côté, à améliorer nos connaissances scientifiques, mais surtout aussi à développer des approches médicales qui pourront sauver des vies ou réduire des souffrances, alors que " l'organisme " initial est voué à la mort ».

Un autre membre indique qu'il approuve la mise à disposition, en vue de la recherche à visée thérapeutique, des embryons surnuméraires *existants* non revendiqués dans un projet parental. En revanche, il est opposé à la création d'embryons, « destinés » à rester surnuméraires, même dans le contexte de la P.M.A.[20]. Il se prononce, comme il l'avait fait antérieurement, en faveur de la production d'embryons en nombre très limité, c'est à dire de la production d'autant d'embryons *seulement* qu'il est possible d'en implanter en une fois[21].

Un membre toutefois n'accepte point que les embryons surnuméraires non revendiqués dans un projet parental puissent être mis à la disposition d'une recherche à visée thérapeutique. « Récupérer pour une autre finalité ces embryons paraît nous mener dans une situation qui va créer plus de problèmes qu'elle n'en est capable de résoudre. La légitimité de leur utilisation pour la recherche ne suit pas du simple fait de leur existence ».

4.2.2.2.2. Les conditions auxquelles la recherche sur l'embryon humain doit être subordonnée

Voir section 4.2.3.3.3. La question est discutée dans le contexte du débat portant sur la création d'embryons de recherche.

4.2.3. Le troisième problème (concernant la production d'embryons à des fins de recherche)

4.2.3.1. Remarques introductives

Rappelons qu'une ambiguïté subsiste toujours quant au concept d'embryon. Comme nous l'avons indiqué plus haut, Fernand Leroy relève que « (m)ême parmi les embryologistes, les uns parlent d'embryon dès le stade d'ovocyte récemment fécondé, tandis que d'autres veulent attendre l'apparition de la " ligne primitive " vers la fin de la deuxième semaine de gestation. »[22] Nous optons pour la première lecture qui correspond à l'usage le plus commun. Celui-ci s'exprime d'ailleurs dans l'expression « cellules souches *embryonnaires* ».

La question qui se pose dans cette section de l'Avis est notamment celle de savoir s'il est acceptable, dans une optique éthique, d'inséminer des ovocytes

[20] Ce membre se prononce, comme il l'avait fait antérieurement, en faveur de la production d'embryons en nombre limité, c'est à dire à la production d'autant d'embryons seulement qu'il est possible d'en implanter en une fois.
[21] Un autre membre ajoute, dans le même esprit : « Il est évidemment souhaitable que le nombre d'embryons surnuméraires soit maintenu aussi réduit que possible. Il me semble important de souligner la nécessité du respect du vivant et d'éviter que ces considérations servent à justifier d'autres manipulations sur l'embryon humain (" pente glissante ") ».
[22] Voir note 4.

et de les cultiver in vitro en vue de procéder à des recherches sur les premiers stades du développement embryonnaire et en vue de libérer, au stade blastocyste, des cellules souches destinées à la recherche.

4.2.3.2. La position antérieurement adoptée par la C.N.E.

Dans son *Avis 1/2001 concernant la Procréation médicalement assistée*, les membres de la C.N.E étaient d'avis, à une forte majorité

> *« qu'il n'est pas indiqué que des embryons soient créés en vue de la recherche »*

4.2.3.3. Reprise du débat

La discussion antérieure ayant été très rapide**,** les progrès de la recherche depuis 2001 ayant été considérables et le problème ayant, de toute évidence, une importance cruciale tant dans le contexte de la recherche fondamentale que dans celui d'une réflexion sur le clonage thérapeutique et les techniques alternatives, il paraît indiqué à la C.N.E. de reprendre le débat.

4.2.3.3.1. Argumentaires[23]

4.2.3.3.1.1. Arguments parlant en faveur de la création d'embryons en vue de la recherche

- Tant la méthode de clonage thérapeutique que le développement de méthodes alternatives exigent que nos connaissances sur les phénomènes de différenciation des cellules souches soient complétées. Pour autant elles supposent la recherche pratiquée sur des embryons humains. Or le nombre disponible d'embryons surnuméraires est insuffisant. Le progrès de la médecine régénératrice demande dès lors la création d'embryons en vue de la recherche[24]. Les bénéfices promis à certains malades compenseront les hésitations éthiques concernant la création d'embryons à des fins de recherche (Argument A 1).

- Il ne faudrait pas sacrifier l'espoir de personnes souffrant d'une grave maladie en vue de traiter avec suffisamment d'égards les embryons qui constituent, sans doute, un stade dans le développement de l'être humain et qui, en tant que tels, doivent être traités avec égard, mais ne souffrent pas (Argument A 2).

[23] Nous voudrions rappeler que les argumentaires constituent et ne constituent *que* des ensembles d'arguments (développés par des membres de la Commission) et servant de *point de départ* au débat *final* de la C.N.E.
[24] Voir deuxième partie, « La terminologie employée ».

- La C.N.E. a admis antérieurement qu'il est licite de *créer des embryons* en vue de la procréation médicalement assistée. Elle a admis de même qu'il est licite de *pratiquer de la recherche* sur certains embryons (les embryons surnuméraires). Or il serait artificiel de construire une différence qualitative essentielle entre, d'une part, le fait de créer des embryons *et* de pratiquer des recherches sur ces embryons et, d'autre part, le fait de produire des embryons *en vue de* la recherche (Argument A3).

- Dans la mesure où l'impact économique prévisible dû au développement de la recherche sur l'embryon s'annonce important et compte tenu du fait que la croissance économique paraît un préalable à l'installation d'une société plus humaine, il y a lieu de peser le pour et le contre d'ordre économique en relation avec des doutes éthiques qui peuvent aller dans le sens d'un freinage (Argument A 4).

- La maîtrise du savoir scientifique jouant un rôle important sinon décisif dans l'évolution future de l'Union européenne face aux rivaux politiques et/ou économiques, il paraît *éthiquement* irresponsable de renoncer à un volet important de la science de demain, en en fermant l'accès au vu d'arguments inspirés par des spéculations philosophiques et religieuses (Argument A 5**)**.

4.2.3.3.1.2. Contre-arguments mettant en question les arguments A1, A2, A4 et A 5

- La mise à la disposition de la recherche des embryons surnuméraires (produits dans le cadre de la FIV) plutôt que leur destruction constitue le point de départ des arguments suivants. Dans un Avis antérieur[25], certains membres avaient jugé qu'il faudrait *éviter* de produire des embryons surnuméraires. Or voilà que ces derniers ouvrent la porte d'entrée à une *autre* discussion qui n'est *pas intrinsèquement* liée à la FIV. Je ne crois pas que l'existence d'une chose en légitime son utilisation (Argument B1).

- Le lien logique entre l'existence d'embryons surnuméraires et la recherche sur les embryons ne tient pas la route. Une hypothèse non vérifiée et non vérifiable mène à une autre. Je ne m'oppose pas à cause d'un présumé statut métaphysique de l'embryon, mais à cause de l'argument qui fait défaut[26] (Argument B2 répondant notamment à A1).

---

[25] Avis 1/2001, *La procréation médicalement assistée (P.M.A.),* Luxembourg : Publications du Centre Universitaire, 2001, chapitre 5.1.3.

[26] Le même membre ajoute « Reste la question: Que faire des embryons surnuméraires, qui sont devenus dans notre monde du nord une réalité bien vivante? Ils ont été "produits" pour un projet parental précis. Hors de ce projet parental, ils n'ont plus de raison d'être. Sans projet parental, ils sont condamnés à ne plus exister. Les

- Dans le contexte actuel, il est très prématuré de nous proposer un choix entre l'espoir de malades qui souffrent et les appréhensions éthiques concernant la création d'embryons en vue de la recherche. Ne faudrait-il pas plutôt se poser la question : « Qui est en droit de créer des espoirs démesurés pour les personnes souffrant d'une maladie donnée ? » (Argument B3, répondant à A2).

- L'impact économique prévisible du développement de la recherche sur l'embryon n'est pas à négliger. Simplement, il n'est pas possible d'inféoder toute réflexion éthique aux conséquences économiques du progrès scientifique, sans en apprécier au moins les risques potentiels, comme celui des abus de manipulation génétique (Argument B4, répondant à l'argument A4).

- L'argument A4 est sans doute bien intentionné. Si toutefois on suppose que la croissance économique est nécessaire pour l'installation d'une société plus humaine, ne faudrait-il pas inclure dans cette hypothèse la question de la répartition des biens ? Et parlant de répartition, est-il raisonnable d'investir dans le progrès biomédical de façon exagérée alors que des millions et millions de personnes doivent survivre avec moins d'un dollar par jour ? (Argument B 4 répondant à l'argument A 4).

- Je pense qu'on peut s'opposer à la recherche sur les embryons pour des raisons purement éthiques et non religieuses. D'autre part, il me semble qu'il faut respecter les opinions et croyances religieuses, même si on les juge dogmatiques, obscurantistes ou passéistes (Argument B5 répondant à l'argument A5).

4.2.3.3.1.3. Arguments parlant en défaveur de la création d'embryons en vue de la recherche

- Il existe bien une différence qualitative essentielle entre le fait de faire *servir à la recherche* des embryons surnuméraires *plutôt que de les détruire*

"récupérer" pour une autre finalité me paraît nous mener dans une situation qui va créer plus de problèmes qu'elle n'en est capable de résoudre. Leur utilisation pour la recherche par le simple fait de leur existence ne me semble pas reposer sur une argumentation concluante ».
Un autre membre répond: « Nous ne nous prononçons pas en faveur de l'utilisation des embryons surnuméraires *en raison de leur seule existence*. Nous jugeons qu'en raison des espoirs que la recherche fondamentale pratiquée sur les embryons surnuméraires (entre autres) peut promettre à la médecine régénératrice et donc aux malades, il serait irrationnel de ne pas mettre à la disposition de la recherche des embryons surnuméraires, non revendiqués dans un projet parental, qu'il faudrait détruire s'ils n'étaient *pas* mis à la disposition de recherches fondamentales à visée thérapeutique ».

et le fait de créer des embryons *en vue de la recherche.* Dans le cadre de la P.M.A., les embryons sont créés afin d'être implantés dans l'utérus d'une femme et de devenir des êtres humains. Dans le cas envisagé ici, ils sont créés en vue d'être utilisés comme objets de recherche (Argument C1).

- Dans un ordre d'esprit semblable : Même si les recherches – à visée expérimentale ou thérapeutique – menées sur l'embryon sont conduites avec compétence et sérieux, cette démarche n'en impose pas moins une mutation culturelle très problématique. Il y a conflit entre la compassion d'une part et, d'autre part, l'utilitarisme médical et le risque d'instrumentalisation et de réification de la vie humaine à ses débuts (Argument C2).

- Dans le prolongement de cet argument : L'objectivation de l'embryon, produit et utilisé en vue de la recherche, risque d'avoir *un impact* sur l'attitude qui sera adoptée à l'égard de l'être humain dans l'ensemble des stades de son développement (argument de la « pente glissante »). Ces stades s'inscrivent dans la continuité d'une vie. On ne peut instrumentaliser l'homme aux premiers pas de son développement sans encourager, par là, son instrumentalisation ultérieure (Argument C3).

- L'impact physique et psychologique d'un choix de société où les considérations techniques et matérielles dominent sur les dimensions relationnelles et spirituelles n'est pas prévisible. Si les considérations économiques et la recherche de la santé de ses membres étaient des préalables à l'installation d'une société plus humaine, plus égale et plus juste, le principe de précaution justifierait une évaluation comparée des avantages que la création d'embryons apporte et des risques qu'elle fait courir à l'humanité. L'intrusion de la technique dans la reproduction de la vie de l'homme provoque un éclatement du cadre supposé correspondre le mieux pour l'espèce humaine à la transmission des valeurs fondatrices de notre culture: la famille (Argument C4).

- La création d'embryons en vue de la recherche risque de compromettre les représentations mentales de l'identité de l'homme et de ses fonctions sociales. Par son influence sur les repères symboliques réglant les interactions humaines, elle est susceptible de modifier le développement de la personnalité et son intériorité. On ignore quel sera l'impact de ce développement qui s'inscrit nécessairement dans le temps, sur les processus d'identification des générations futures: Se reconnaîtront-ils toujours sujets libres, conscients, autonomes et responsables dans un monde où la

technique est susceptible de régler le déroulement d'une vie depuis l'origine jusqu'à la fin? [27] (Argument C5).

- L'enjeu suivant, voilé et discutable, gouverne la recherche sur l'embryon. L'homme est tenté de gagner de l'emprise sur tous les stades du développement de l'être humain. Pour J. Testart[28], l'enjeu véritable se trouve là (Argument C6).

4.2.3.3.1.4. Contre-argument mettant en question l'argument C1

- Les stades embryonnaires utilisés pour la recherche sont les stades précoces du blastocyste bien avant l'implantation. Ces blastocystes sont déjà le résultat d'une manipulation en laboratoire, techniquement exigeante, des ovocytes, des spermatozoïdes ainsi que des œufs en résultants. Si les blastocystes doivent poursuivre leur développement vers l'être humain (PMA), une nouvelle intervention de tiers est strictement nécessaire pour les positionner soigneusement dans l'utérus de la future mère porteuse. Toutes *ces* interventions (classiques pour la PMA) se caractérisent par une objectivation indéniable du blastocyste comme des stades antérieurs, c.-à-d. de l'œuf et même des gamètes. En revanche le projet parental a des chances d'échapper à cette objectivation ; il vise la création d'un futur être humain qui deviendra enfant. Les parents acceptent l'objectivation puisqu'elle mènera vers l'enfant désiré. *Or, idéalement, un projet de recherche impliquant l'utilisation de sujets ou de matériel humains, suivra la même logique*. Il devra accepter dans une certaine mesure l'objectivation de ses modèles, mais sa finalité est l'amélioration de nos connaissances sur une approche thérapeutique porteuse d'espoir pour une partie de la population humaine. La critique selon laquelle elle implique une objectivation ne s'applique donc guère à la recherche fondamentale en embryologie, mais devrait s'adresser à une hypothétique production de blastocystes à des fins commerciales (Argument D1).

4.2.3.3.1.5. Contre-argument mettant en question les arguments C2 et C3

- Une forte majorité de membres de la C.N.E. admet qu'aucun manque de respect n'est manifesté à l'égard de l'embryon surnuméraire si – une fois qu'il ne correspond plus à un projet parental – il est utilisé en vue de recherches à finalité thérapeutique. Or si tel est le cas, on voit mal pour quelles raisons la création d'embryons en vue d'une recherche soumise à ces mêmes finalités manifesterait un manque de respect pour l'embryon et

[27] Notons que cette remarque se recoupe partiellement avec la position adoptée par Jürgen Habermas dans *Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik*, Frankfurt : Suhrkamp, 2001. Voir notamment le chapitre VII.
[28] J. Testart, cité dans le *Quotidien du Médecin* du 02.04.2000.

objectiverait celui-ci. Après tout, des recherches à finalité thérapeutique sur l'homme sont admissibles, dans une optique éthique, à tous les stades de sa vie, si toutefois certaines conditions protectrices sont respectées (Argument E1).

4.2.3.3.1.6. Contra-argument mettant en question l'argument D1

- On ne peut pas assimiler la recherche portant sur les embryons et la recherche à finalité thérapeutique pratiquée sur des enfants ou adultes. Le bien-être de ces derniers est protégé par des conditions sévères auxquelles la recherche doit satisfaire impérativement. L'embryon en revanche est sacrifié. (Argument F1)[29]

4.2.3.3.2. Le débat final de la C.N.E.

4.2.3.3.2.1. Le cours du débat

4.2.3.3.2.1.1. En faveur de la création d'embryons de recherche

L'un des membres, au moins, de la C.N.E. juge que, dans une optique éthique – et par ailleurs économique – ***tout*** parle en faveur de la création d'embryons de recherche. La recherche présente en elle même une valeur incontestable[30]. D'autre part, la compassion avec des milliers de malades exige que tous les efforts possibles soient investis dans la recherche fondamentale et appliquée portant sur les cellules souches tant embryonnaires qu'adultes.

Selon la majorité des membres de la C.N.E., leur réponse au troisième problème ne peut résulter que de la pondération d'exigences normatives difficiles à concilier. L'exigence de protéger l'embryon humain en est une. Par ailleurs la perspective de ***créer*** des embryons destinés à la recherche suscite, jugent-t-ils, un profond malaise[31]. ***Si toutefois*** la recherche est soumise à un cadrage réglementaire rigoureux[32], les promesses qu'elle comporte pour les

---

29 Un membre fait la remarque suivante : « Il existe une différence entre une intervention thérapeutique sur le sujet en question et en vue d'améliorer sa santé et une intervention dite thérapeutique utilisant *une substance organique ou biologique* pour améliorer la santé d'autrui ! Ici l'embryon en question est en fait réduit a un simple produit pharmaceutique. »

30 Un membre répond qu'il met en question le dogme selon lequel la recherche en elle-même présente une valeur incontestable. La recherche doit se soumettre (comme toute activité humaine) à la réflexion éthique.

31 En effet, la nécessaire instrumentalisation, impliquée par la création d'un embryon pour les besoins de la recherche et donc pour le bien de l'humanité, ne doit pas nous amener à abandonner toute réticence relative à l'utilisation du matériel humain, même pour une cause louable, sous peine de tomber dans un dogme du progrès scientifique, qui justifierait n'importe quelle technique, sans en considérer les dangers potentiels.

32 « Certes, les cellules sont invisibles à l'œil nu. Mais le statut de l'embryon est évolutif et fait l'objet d'une gradation dans la symbolique sociale. Il n'est ni objet, ni sujet. L'expérimentation doit être possible, mais il faut un cadrage législatif spécifique (ibid.). Mon accord à cette technique est cependant conditionné à des réserves quant au sévère encadrement qu'il faut y avoir en la matière. Il y a lieu de concevoir un

malades l'emporte sur ce malaise[33]/[34]. La création d'embryons en vue d'une recherche prometteuse peut se révéler indispensable dans la mesure où les embryons surnuméraires sont de plus en plus rares

Dans le débat, ces membres insistent sur le poids des arguments A1 – A4 [35].

4.2.3.3.2.1.2. En défaveur de la création d'embryons de recherche

Quatre membres s'opposent, en revanche, à la production d'embryons en vue de la recherche.

Dans leur optique, la création d'embryons ***en vue*** de la recherche scientifique constitue une instrumentalisation certaine de l'être humain aux premiers stades de sa vie. Elle risque d'avoir une incidence ***et*** sur la compréhension réflexive que l'humanité a d'elle-même la manière ***et*** – ce qui en dépend – sur la manière dont l'homme est perçu et traité, tout au long de sa vie (argument de la pente glissante). Par ailleurs le recours aux embryons surnuméraires devrait suffire aux besoins de la recherche fondamentale. La recherche appliquée *devrait* à l'avenir porter sur les cellules souches adultes. Il est évident que, dans une optique politique et éthique et scientifique, il faudra ***privilégier*** ce type de recherche.

---

environnement réglementaire qui permette de contrôler quel institut est autorisé à effectuer une telle recherche et sous quelles conditions, notamment avec quelle finalité ».

[33] Plusieurs membres insistent sur le fait que les cellules souches embryonnaires sont libérées au stade blastocyste, c'est à dire au tout début de la vie de l'embryon.

[34] Un membre écrit : « Quant à ma position sur la recherche sur les embryons, j'essaie de la formuler ainsi . Je n'ai pas d'objections philosophiques ou religieuses contre la création d'embryons, si la recherche en a absolument besoin pour développer des thérapies salvatrices. Mais, en accord avec M. Axel KAHN, le généticien français, je pense qu'on on ne peut, en observant le début d'un projet, le qualifier sans tenir compte de son aboutissement potentiel. Donc, toute intervention sur l'embryon doit être considérée en sachant que son aboutissement potentiel est une vie humaine, ce qui n'est pas moralement neutre » (Albert Jacquard, Axel Kahn, *L'avenir n'est pas écrit,* Bayard, 2001, p.193).

[35] L'un des membres exprime ainsi son point de vue : « La création d'embryons en vue de la recherche aura pour effet une amélioration de nos connaissances. Comme mentionné dans la partie technique, d'énormes efforts de recherche sont encore nécessaires pour comprendre les bases essentielles de l'embryologie moléculaire.

- La création d'embryons de recherche est exigée par sa solidarité avec les malades. Ceci revient en fait en fait à l'argument A1.
- Par ailleurs, personnellement, je suis de l'avis que la création d'embryons pour la recherche médicale n'équivaut pas à un manque de respect. Bien au contraire, la création d'embryons devra être vue comme un acte porteur d'espoir pour notre société, car les retombées de la recherche sauvent des vies et augmentent indéniablement la qualité de vie. Ramenée au niveau de la société, la création de ces embryons pour la recherche médicale respecte donc le rôle de tout embryon, animal ou végétal, qui est d'apporter sa part à la survie de l'espèce. »

4.2.3.3.2.2. Le résultat du débat

Il résulte du débat que onze membres se prononcent en faveur de la création d'embryons de recherche[36], quatre jugent que, pour des raison éthiques, elle n'est pas acceptable.

4.2.3.3.3. Les conditions auxquelles la recherche sur l'embryon humain devrait être subordonnée (selon la majorité des membres de la Commission)

4.2.3.3.3.1. Conditions formelles

- Les recherches portant sur des embryons humains ne pourront être entreprises que par des institutions spécialisées ayant obtenu l'agrément des autorités de tutelle.

- Les recherches impliquant l'utilisation d'embryons humains ne pourront être entreprises que sous la responsabilité de chefs de projet qui peuvent fournir la preuve d'une formation et qualification appropriées ainsi que d'un agrément des autorités de tutelle.

- Des conditions de pluridisciplinarité ainsi que des conditions techniques à définir seront requises en vue du fonctionnement d'un établissement pratiquant des recherches sur des embryons humains.

- Tout établissement autorisé à pratiquer des recherches sur des embryons humains est tenu à présenter un rapport d'activité annuel au moins au Ministre de la Santé.

- Toute recherche portant sur des embryons humains doit obtenir un avis conforme du comité d'éthique de la recherche.

- Par ailleurs la Commission souligne qu'un cadrage de la recherche au niveau européen serait indiqué.[37]

[36] Au sens défini plus haut.

[37] Un membre propose d'ajouter : « Fier de son engagement européen, le Luxembourg devrait être parmi les premiers à exiger des directives européennes pour arriver à des standards élevés dans ces problèmes qui, de toute façon, dépasser les frontières nationales. Il est impératif d'intervenir le plus tôt possible auprès des instances européennes afin d'éviter de devoir se concerter sur le plus petit dénominateur commun ».

4.2.3.3.3.2. Conditions de fond

- La recherche ne portera sur des embryons humains que si elle promet des avancées ne pouvant pas être obtenues par des recherches menées sur des embryons animaux.

- Des embryons de recherche ne seront créés que si la recherche ne peut pas être menée sur des embryons surnuméraires.

- La recherche appliquée portant sur des embryons humains doit être pratiquée avec des visées purement thérapeutiques[38].

- Le clonage reproductif sera interdit[39].

4.2.4. Remarque intermédiaire : La portée éthique des recherches sur les cellules souches embryonnaires

4.2.4.1. Une forte majorité des membres de la C.N.E. sont d'avis que la conduite des recherches indispensables dans l'optique des progrès de la médecine régénératrice – et définies en tant que telles dans cet Avis – répond à une exigence éthique incontournable.

4.2.4.2. Or il résulte de la partie technique de cet Avis que les progrès de la médecine régénératrice supposent un fort investissement dans la recherche fondamentale consacrée aux cellules souches, embryonnaires tout aussi bien qu'adultes. Tant le clonage thérapeutique que les techniques alternatives impliquent la différenciation de cellules souches vers le type cellulaire mature qui doit être remplacé dans l'organisme du patient. Il est indiqué, dès lors, de compléter nos connaissances sur ces phénomènes de différenciation[40]. La recherche fondamentale en biologie du développement et en embryologie moléculaire est indispensable à cet égard.

Or, conclut la partie technique de cet Avis, une partie non-négligeable des travaux de recherche nécessaires devra être réalisée sur du matériel humain : les cellules souches adultes mais avant tout aussi les cellules souches

[38] Un membre fait la remarque suivante : « Ici le terme "thérapeutique" prête à confusion. Normalement, une intervention thérapeutique sur un sujet devrait servir à ce seul sujet. Dans ce contexte, le terme "thérapeutique" ne vise pas le sujet (à savoir l'embryon) traité, mais le receveur d'une substance étrangère à lui. En fait, dans ce contexte on réduit l'embryon - déjà par les mots retenus - à un produit pharmaceutique ».

[39] La C.N.E. s'est prononcée à l'unanimité moins une voix contre le clonage reproductif dans les Avis suivants : 1. Avis 1/1999, *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* Luxembourg, 1999, Chapitre 6.1.2.3.2., 2. *Protocole additionnel sur le clonage reproductif*, Luxembourg, 1999.

[40] Voir plus haut, pages 7-8.

embryonnaires. *Les travaux sur les embryons humains (stade blastocyste) seront donc incontournables*[41] *peu importe la perspective qui sera retenue en définitive.*

4.2.4.3. Le désaccord à l'égard de la création d'embryons de recherche ne met pas en question cette analyse qui est partagée par la grande majorité des membres de la Commission.

Rappelons d'autre part qu'une forte majorité de membres de la C.N.E. approuve la création d'embryons de recherche, dans la mesure où ils sont d'avis, notamment, qu'en raison du manque d'embryons surnuméraires les progrès de la médecine régénératrice (notamment) l'exigent.[42]

4.2.5. Le problème quatre (concernant le clonage thérapeutique)

4.2.5.1. Remarque préliminaire

Si tant est qu'il soit réalisable en médecine humaine le « clonage thérapeutique » est une technique de création d'embryons conçue dans le cadre de la médecine régénératrice. La réussite de cette technique suppose l'aboutissement de recherches fondamentales et appliquées portant sur les cellules souches embryonnaires humaines.

En vue *d'écarter un malentendu courant*, il faut insister sur le fait que la recherche *fondamentale* sur les cellules souches embryonnaires humaines est présupposée par l'ensemble des techniques de médecine régénératrice et non seulement par celle de clonage thérapeutique.

4.2.5.2. Argumentaire

4.2.5.2.1. Argument parlant en faveur de la technique de clonage thérapeutique

- Si les progrès de la recherche révélaient que, du moins à moyenne échéance, le clonage thérapeutique promet le plus de succès à l'ingénierie tissulaire in vitro, l'intérêt des malades devrait, dans une optique éthique, primer les arguments parlant en défaveur de cette technique. (Argument F1).

[41] au stade actuel de la recherche.
[42] Un membre remarque : « Ces cellules souches ne sont supposées par le progrès de la médecine ... que si l'on accepte la primauté de la recherche biomédicale sans réserve. »

4.2.5.2.2. Contre-argument mettant en question cet argument (F1)

- Cet argument, juge l'un des membres, est inspiré par une optique de positivisme biomédical (G1)[43].

4.2.5.2.2. Arguments parlant en défaveur de la technique de clonage thérapeutique

- La technique de transfert nucléaire utilisée lors du clonage thérapeutique n'est pas, en principe, différente de celle qui est employée lors du clonage reproductif. Si l'embryon « cloné » est implanté dans l'utérus d'une femme, un clonage reproductif a lieu. Or on ne peut pas, d'une part, condamner le clonage reproductif et, d'autre part, donner son aval à une technique (celle du clonage thérapeutique) qui peut avoir pour conséquence, à titre de dérive, des cas de clonage reproductif (Argument G1).

- Le clonage thérapeutique implique la destruction de l'embryon, ce qui est inacceptable dans une optique éthique (Argument G2).

- Il ne faut pas traiter à la légère l'objectivation et l'instrumentalisation de l'être humain à ses débuts que constitue la technique du clonage thérapeutique. Il ne faut pas non plus ignorer l'incidence que cette objectivation peut avoir sur la compréhension réflexive que l'humanité a de son propre statut et sur la manière dont l'être humain sera traité tout au long de sa vie. Il faudra prendre en considération, enfin, l'impact que la banalisation de toute manipulation de l'embryon humain peut avoir sur les manipulations, éventuellement eugéniques, du génome humain (Argument G3).

- Le coût du clonage thérapeutique risque d'être prohibitif. C'est là une raison suffisante de le condamner pour des raisons éthiques (Argument G4).

4.2.5.2.3. Contre-arguments mettant en question les arguments G1 et G2

- La technique du clonage *thérapeutique* ne devrait pas être condamnée, dans une optique éthique**,** en raison de sa similitude structurale avec le clonage reproductif. Le clonage thérapeutique *qui présente une finalité absolument différente n'ouvre pas, en principe, la voie au clonage reproductif* (Argument H1).

[43] Ce à quoi d'autres membres s'opposent énergiquement.

- La destruction d'embryons surnuméraires ne correspondant plus à aucun projet parental est rarement condamnée de manière catégorique. Pourquoi la dissociation, à des finalités thérapeutiques, d'embryons (au stade blastocyste) serait-elle plus condamnable (Argument H2) ?

4.2.5.3. Le débat final de la C.N.E.

4.2.5.3.1. Le cours du débat

4.2.5.3.1.1. En faveur du clonage thérapeutique

Neuf membres jugent que si cette technique se révèle praticable en médecine humaine, si, un jour, elle est sûre et si, par ailleurs, elle présente des avantages significatifs à l'égard de toute approche alternative, la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique. Ils appuient, notamment, leur prise de position sur l'argument F1.

A l'exception de l'un d'entre eux, les membres de la C.N.E. qui – de manière conditionnelle, nous venons de le voir – se prononcent en faveur de la technique du clonage thérapeutique insistent sur le fait qu'ils condamnent le clonage reproductif pratiqué sur l'homme.

Ils ne jugent pas que l'application de la technique du clonage thérapeutique ouvre une brèche dans l'interdiction du clonage reproductif. La finalité du clonage thérapeutique est radicalement différente de celle du clonage reproductif. Elle est purement thérapeutique alors que le clonage reproductif humain n'a aucunement pour objet le soulagement ou la guérison de malades.

Un membre s'exprime ainsi : « Le clonage thérapeutique entrepris – dans le contexte de la recherche sur et de la guérison de maladies actuellement inguérissables – en vue de cultiver des cellules souches embryonnaires ne pose pas de problème éthique pour moi. Le but de la médecine est d'atténuer la souffrance humaine et de guérir des maladies. Si tant est que les cellules souches embryonnaires puissent y servir, à mon avis le bien-être des malades doit avoir la priorité sur la protection de ces cellules ».

Un autre membre de la commission fait la réflexion suivante[44] :

[44] J'aimerais commencer, juge-t-il, donner une précision. Le clonage thérapeutique n'est rien d'autre que la création d'embryons en vue de la recherche ou des applications cliniques. Si la C.N.E. reste sur sa position antérieure (Avis 1/2001 concernant la PMA) qui déconseille la création d'embryons à ces fins, l'avis actuel sera très simple : la C.N.E. s'exprimera en défaveur du clonage thérapeutique et ne permettra que le développement (freiné de surcroît) des techniques alternatives. Je suis donc d'avis que les problèmes 3 et 4 sont liés.

« Je m'exprime en faveur (du clonage thérapeutique). Mais sur base de ce qui précède, il faudra redéfinir cette proposition pour demander dans quelle mesure il est acceptable d'altérer le génome de l'embryon créé pour la recherche ou l'application médicale. Le clonage thérapeutique se définit comme un transfert nucléaire opéré sur un ovocyte. Ceci équivaut à changer le génome de l'embryon créé : il aura été remplacé par celui d'une cellule somatique. Dans le cadre de cette argumentation, j'aimerais qualifier cette démarche de ***remplacement génomique***. Suite à l'argumentation développée dans le contexte du problème 3, je ne peux que favoriser cette démarche. Elle présente les potentialités de fournir des approches thérapeutiques très efficaces ».

« Il faut être conscient, ajoute ce membre, que le clonage thérapeutique, de même que la création d'embryons normaux, suscitera la demande de ***modifier certains gènes***. Au niveau de la recherche fondamentale en embryologie, ces modifications génétiques serviront à mieux comprendre les rôles des divers gènes et protéines impliqués. Au niveau de l'application médicale du clonage thérapeutique, on sera régulièrement confronté avec le souhait de fournir des cellules à transplanter qui ne possèdent pas le défaut génétique que porte le patient. Il s'agit donc d'une forme de thérapie génique. *Bien que cette approche soit louable dans la plupart des cas, je pense qu'il faudra que le législateur impose des restrictions ou du moins des contrôles dans cette pratique* ».[45]

4.2.5.3.1.2. En défaveur du clonage thérapeutique

Cinq membres admettent, en revanche, que pour des raisons éthiques, le clonage thérapeutique n'est pas acceptable.

« Seule l'intention et la finalité, juge l'un de ces membres, distinguent CHT (le clonage humain thérapeutique) et CHR (le clonage humain reproductif) (Gilbert Hottois) ».[46] En raison de cette identité structurale, l'admission du clonage thérapeutique risque *bien* d'ouvrir une brèche dans l'interdiction du clonage reproductif. Qui serait en mesure de faire respecter l'interdiction de passer du CHT au CHR ?

[45] Exemple de la médecine sportive (inventé, mais réalisable) : Le clonage thérapeutique permettra de produire des cellules souches immunologiquement personnalisées pour un sportif. Ces cellules sont amenées à se différencier en myoblastes (précurseurs des cellules musculaires). Des modifications génétiques pourront rendre ces futures cellules musculaires plus aptes à fonctionner en conditions d'anaérobiose. Le sportif greffé pourra ainsi enrichir ses muscles avec des fibres particulièrement bien adaptées à l'effort intense et bref, comme un sprint.

[46] Gilbert Hottois, article « Clonage humain thérapeutique », dans Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa (sous la direction de), *Nouvelle Encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

Par ailleurs, insiste ce même membre, il y a une alternative éthiquement incontestable au clonage thérapeutique: l'utilisation de cellules-souches adultes.

Les membres de la C.N.E. qui se prononcent en défaveur du clonage thérapeutique insistent sur l'objectivation de l'être humain que comporte cette technique et sur l'impact de cette objectivation (Argument G3).

4.2.6. Le problème cinq (concernant les alternatives au clonage thérapeutique)

4.2.6.1. Réflexion préliminaire

Actuellement il est difficile de prévoir laquelle des techniques envisagées, clonage thérapeutique ou techniques alternatives, sera applicable, en définitive, dans le contexte de la médecine humaine et – au cas où plusieurs de ces techniques se révèlent applicables – laquelle offrira le plus d'espoirs à l'ingénierie tissulaire in vitro.

4.2.6.2. Le débat de la C.N.E.

4.2.6.2.1. Les prises de position lors d'un tour de table final

4.2.6.2.1.1. ***La majorité des membres de la C.N.E.*** juge que tout en prenant le recul nécessaire, il faudra faire progresser les recherches fondamentales et appliquées, exigées tant par la mise au point de la technique du clonage thérapeutique que par celle des techniques alternatives. Ils insistent sur le fait que l'avenir seul pourra nous révéler lesquelles de ces techniques seront possibles et porteuses. L'un d'entre eux souligne toutefois que la recherche sur les cellules souches, totipotentes, est, a priori, plus prometteuse.

Dans un même ordre d'esprit, un membre se prononce ainsi : « Il est peu probable que les techniques alternatives puissent un jour remplacer toutes les applications basées sur le clonage thérapeutique. Certaines greffes ne seront peut-être jamais réalisables avec les techniques alternatives. Il est donc difficilement défendable d'un point de vue moral de vouloir, dans tous les cas de figure, obliger les médecins à avoir recours à des techniques alternatives quand le clonage thérapeutique pourrait plus efficacement sauver des vies ».

4.2.6.2.1.2. Il faudra, jugent ces membres, appliquer les mêmes exigences de sécurité et de prudence dans l'ensemble de ces recherches, tant celles qui sont orientées vers le « clonage thérapeutique » que celles qui le sont vers les

techniques alternatives.[47] Il faudra notamment respecter les conditions formelles et de fond formulées au chapitre 4.2.3.2.3. de cet Avis.

Plusieurs d'entre eux indiquent qu'ils éprouvent un malaise très certain en donnant leur aval à la création d'embryons de recherche. Toute attitude carrément objectivante, réduisant embryons et cellules à un matériau de recherche doit être évitée, souligne l'un d'entre eux. « Je suis préoccupé, remarque un autre, de ne pas trop instrumentaliser les embryons en les considérant uniquement comme une masse de cellules ». Un membre juge, dans un ordre d'idées apparenté, qu'il n'admet que l'instrumentalisation absolument nécessaire en vue de conduire une recherche à visée thérapeutique. L'un des membres remarque que l'on pourrait créer des banques de cellules qui, bien que provenant d'embryons, seraient multipliées en fonction des besoins[48]. Tous sauf un se prononcent contre toute dérive vers le clonage reproductif.

Plusieurs membres rappellent – cet argument les oriente en tout premier lieu – que si, au cas où cette technique se révèle la plus porteuse, ils se prononcent en faveur du clonage thérapeutique, ce choix se fait uniquement dans l'intérêt des malades en excluant notamment la prise en compte d'intérêts économiques.

4.2.6.2.2. ***Une minorité de membres*** juge qu'il faudrait investir tous les efforts dans les techniques alternatives. L'un d'entre eux souligne qu'il ne faudra pas seulement prendre en considération la santé organique. « On doit tenir compte de ce qu'il y a des évolutions qui sont dangereuses pour le développement social, relationnel et psychologique de l'homme ».

Selon ces membres, les opposants au clonage thérapeutique ne se prononcent pas contre la recherche scientifique. Tout le contraire est vrai. Ils espèrent qu'un *fort investissement de la recherche* dans l'exploration de voies alternatives au clonage thérapeutique mettra au service de la médecine régénératrice des méthodes aussi fiables mais éthiquement moins discutables que la technique du clonage thérapeutique.

4.2.6.2.3. Le résultat du débat

Les membres qui se sont prononcés en faveur ou en défaveur du clonage thérapeutique confirment cette position qu'ils n'ont fait que préciser dans le présent débat.

[47] L'un des membres insiste sur le risque de générer des effets non prévisibles en manipulant les cellules.
[48] Voir troisième partie de cet Avis, section 3.4.3.

Cinquième partie – Volet juridique

5.1. La législation des pays membres de l'Union concernant la recherche sur les cellules souches

La situation législative et réglementaire dans les Etats membres de l'Union européenne peut être résumée comme suit [49]:

- En Allemagne la Embryonenschutzgesetz de 1990 interdit toute recherche sur l'embryon qui n'est pas dans l'intérêt de l'embryon concerné.

- En Autriche, la loi sur la reproduction de 1992 ne permet la création et l'utilisation d'embryons que pour la procréation médicalement assistée.

- La Belgique ne connaît pas de réglementation spécifique relative à la recherche sur l'embryon humain. Dans la pratique, des recherches mettant en jeu des embryons humains sont menées dans des centres de fécondation in vitro – agréés sur la base d'un décret royal de 1999 – sur autorisation du comité d'éthique de l'institution concernée.

- Au Danemark, la loi de 1997 sur la procréation médicalement assistée n'autorise la recherche sur les embryons qu'en vue de l'amélioration des techniques de fécondation in vitro.

- En Espagne, la loi de 1988 sur les techniques de reproduction assistée distingue entre pré-embryons (jusqu'à 14 jours), embryons (de 15 jours à 3 mois) et fœtus (au-delà de 3 mois). La recherche sur pré-embryons viables, in vivo, est autorisée à des fins thérapeutiques diagnostiques ou prophylactiques. La recherche sur des pré-embryons non viables ou morts est autorisée à des fins non thérapeutiques, en dehors des cas d'avortement. Des embryons ou fœtus non viables ou morts peuvent être utilisés à des fins de recherche sous certaines conditions. En 1999, le Tribunal constitutionnel espagnol a jugé que, sauf sur quelques points mineurs, la loi est conforme à la constitution.

[49] Ces données sont tirées de *l'Avis sur les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation* du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies du 14 novembre 2000, édition révisée de janvier 2001 et de l'étude intitulée « Survey on the national regulations in the European Union regarding research on human embryos » publiée en juillet 2002 par le Groupe européen précité.

- En Finlande, la loi de 1999 sur la recherche médicale autorise, dans le respect de certaines conditions, la recherche sur les embryons tout en interdisant la création d'embryons aux seules fins de recherche.

- En France, la législation de 1994 dite de bioéthique interdit toute expérimentation sur l'embryon. Le Parlement français discute, à l'heure actuelle, d'une révision de la législation de 1994 en vue de permettre, sous certaines conditions, des recherches sur les embryons ou des cellules souches embryonnaires.

- La Grèce ne dispose pas de législation en la matière. Dans ses lignes directrices sur la procréation médicalement assistée, le conseil central de la santé a recommandé de limiter la recherche sur les embryons aux quatorze premiers jours suivant la fécondation.

- En Irlande, toute recherche sur l'embryon in vitro ou sur les cellules souches de même que le clonage sont prohibés en vertu de la constitution.

- En Italie, il n'existe pas de loi spécifique en la matière. Un projet de loi, en discussion devant le Parlement, vise à réglementer la procréation médicalement assistée, mais non pas la recherche sur les embryons.

- Aux Pays-Bas, la loi de 2002 sur l'embryon règle la recherche sur les embryons, y compris sur les cellules souches embryonnaires. La création d'embryons aux seules fins de recherche est, en principe, prohibée, de même que le clonage.

- Le Portugal ne dispose d'une législation ni sur la procréation médicalement assistée ni sur la recherche sur les embryons.

- En Suède, la loi de 1991 sur la recherche et la thérapie utilisant des ovules humains fécondés définit les conditions sous lesquelles la recherche sur les embryons humains peut être effectuée. La production d'embryons aux fins de recherche, de même que le clonage sont interdits.

- Au Royaume-Uni, la Human fertilisation and Embryology Act de 1990 définit les conditions dans lesquelles une recherche sur les embryons est autorisée. Une modification de la loi en 2001 permet la recherche sur les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique. Le clonage reproductif est interdit.

5.2. La législation luxembourgeoise

5.2.1. La loi luxembourgeoise ne règle pas les techniques en cause dans le présent Avis. Il est, a priori, difficile d'envisager une application du droit pénal, dès lors que l'embryon n'est pas assimilée à une personne protégée par la loi. Examiner dans quelle mesure le droit commun de la responsabilité civile, quasi-délictuelle ou contractuelle, pourrait s'appliquer nécessite une analyse des différents contentieux auxquels les procédés en cause pourraient conduire. Une telle analyse posera, par ailleurs, la questions du statut de l'embryon, notamment en rapport avec le droit d'en disposer.

5.2.2. Placé devant le problème de l'adoption d'une réglementation de la recherche sur les embryons, de la création d'embryons aux fins de recherche et du clonage thérapeutique, le législateur devra opter entre différentes solutions. La solution juridique sera fonction des choix éthiques et politiques que les pouvoirs publics auront opérés.

5.2.2.1. Le législateur pourra, solution extrême, interdire purement et simplement les techniques présentées ci-dessus. Il pourra, solution diamétralement opposée, s'abstenir de toute réglementation, ce qui revient à autoriser, de façon implicite, les pratiques en cause. Seul le droit commun de la responsabilité continuera à s'appliquer. Le législateur pourra également, solution intermédiaire, soumettre les techniques visées dans le présent Avis à une réglementation.

5.2.2.2. Au regard des positions adoptées par la majorité des membres de la Commission à l'occasion du débat éthique, les deux solutions extrêmes ne sont pas à considérer. Aussi la majorité des membres de la Commission voudraient-ils suggérer aux pouvoirs publics d'autoriser les techniques présentées ci-dessus dans le cadre d'une réglementation qui détermine les conditions et les limites d'application.

5.2.3. Si les pouvoirs publics s'engagent, comme les y encourage la Commission, dans la voie d'une réglementation, ils devront opérer un premier choix portant sur l'instrument juridique d'une réglementation. Suffit-il d'investir les professions de santé réglementées et leurs organes représentatifs de la mission d'adopter des règles déontologiques et de sanctionner leur respect? Faut-il adopter un acte législatif, complété, le cas échéant par des actes réglementaires? Cet acte législatif, s'inscrira-t-il dans le cadre de la

législation actuelle sur les essais, études et expérimentations en milieu hospitalier[50] ou faudra-t-il adopter une réglementation spécifique?

A cet égard, la Commission est d'avis que le simple renvoi à un code déontologique peut s'avérer insuffisant. En effet, les pratiques visées peuvent être le fait d'établissements ou de personnes qui n'appartiennent pas aux professions de santé visées et réglementées par la loi. Par ailleurs, la matière peut apparaître comme trop sensible pour faire l'objet d'une auto-régulation par les professionnels. L'adoption d'un cadre légal et ou réglementaire apparaît dès lors comme la voie la plus indiquée.

Le contenu d'une réglementation sera, à l'évidence, la traduction des options éthiques et politiques des pouvoirs publics. Ces derniers pourront se limiter à établir des conditions formelles auxquelles est soumis le recours aux pratiques. Allant au-delà d'une réglementation d'ordre formel, on peut envisager que les pouvoirs publics fixent certaines conditions de fond. Le respect des conditions de forme et, a fortiori, des conditions de fond soulève la question de leur sanction. La Commission considère qu'un contrôle administratif régulier devrait être exercé sur les personnes et organismes impliqués dans les activités visées et que le non respect des conditions fixées devrait faire l'objet de sanctions administratives. Le recours à des instruments du droit pénal, même s'il ne peut être exclu, s'avère plus difficile, ne serait-ce qu'au niveau de la détermination des infractions et de la preuve de l'élément intentionnel.

A l'occasion de son débat éthique, la Commission a discuté et la majorité des membres a retenu une série de conditions de nature tantôt formelle, tantôt fondamentale auxquelles la recherche sur l'embryon humain devrait être subordonnée. Sans avoir la prétention d'être exhaustive, la Commission voudrait renvoyer à ces réflexions.

5.2.4. La Commission entend souligner l'importance d'une solution au niveau de l'Union européenne (voir l'Avis de la C.N.E. sur les expériences médicales). Même si une uniformisation des régimes nationaux paraît difficile à réaliser, compte tenu des approches fort différentes dans les Etats membres, une certaine harmonisation par l'adoption de standards communs serait indiquée. En cas de divergences trop importantes entre les diverses réglementations nationales, les personnes et organismes intéressés à effectuer des opérations de recherche ou de clonage seront enclins à s'établir dans les Etats de l'Union les plus libéraux en la matière. Invoquant les règles sur la liberté de circulation des biens et des services, ces professionnels pourraient

[50] A noter que la loi du 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers, en son article 25, ne vise que les essais, études et expérimentations sur l'être humain et se borne à réglementer ces pratiques dans le cadre d'un hôpital.

diriger leurs activités vers des Etats dont la réglementation est plus restrictive. Il incomberait à ces derniers de justifier, à chaque fois, les entraves à la liberté de circulation par des considérations tirées de l'ordre public national.

Sixième partie – Conclusions de la C.N.E.

6.1. Conclusions adoptées par la majorité des membres

6.1.1. Conclusions adoptées par une forte majorité des membres

6.1.1.1 Embryons surnuméraires

- Selon une très forte majorité des membres de la C.N.E. (13 sur 15) plutôt que d'être détruits, les embryons surnuméraires non revendiqués dans un projet parental devraient être consacrés à des recherches à visée thérapeutique.

- Selon ces mêmes membres, il est licite et désirable, dans une optique éthique, que des recherches fondamentales et appliquées – à visée indirectement ou directement thérapeutique – soient menées sur des cellules souches embryonnaires isolées au stade blastocyste à partir *d'embryons surnuméraires.*

6.1.1.2. Création d'embryons en vue de la recherche

- Selon une forte majorité de membres (10 sur 15), la création d'embryons humains en vue de la recherche thérapeutique est acceptable dans une optique éthique si toutefois certaines conditions formulées dans cet Avis sont respectées[51].

[51] Conditions formelles :

- Les recherches portant sur des embryons humains ne pourront être entreprises que par des institutions spécialisées ayant obtenu l'agrément des autorités de tutelle.
- Les recherches impliquant l'utilisation d'embryons humains ne pourront être entreprises que sous la responsabilité de chefs de projet qui peuvent fournir la preuve d'une formation et qualification appropriées ainsi que d'un agrément des autorités de tutelle.
- Des conditions de pluridisciplinarité ainsi que des conditions techniques à définir seront requises en vue du fonctionnement d'un établissement pratiquant des recherches sur des embryons humains.
- Tout établissement autorisé à pratiquer des recherches sur des embryons humains est tenu à présenter un rapport d'activité annuel au moins au Ministre de la Santé.
- Toute recherche portant sur des embryons humains doit obtenir un avis conforme du comité d'éthique de la recherche.
- Par ailleurs la Commission souligne qu'un cadrage de la recherche au niveau européen serait indiqué.

Conditions de fond :

- La recherche ne portera sur des embryons humains que si elle promet des avancées ne pouvant pas être obtenues par des recherches menées sur des embryons animaux.
- Des embryons de recherche ne seront créés que si la recherche ne peut pas être menée sur des embryons surnuméraires.
- La recherche appliquée portant sur des embryons humains doit être pratiquée avec des visées purement thérapeutiques.
- Le clonage reproductif sera interdit.

- Selon ces membres, dans une optique éthique, il est licite et désirable que des recherches fondamentales et appliquées – à visée indirectement ou directement thérapeutique – soient menées sur des cellules souches embryonnaires isolées au stade blastocyste *à partir de ces embryons de recherche.*

- Une forte majorité de membres de la C.N.E (10 sur quinze[52]) recommandent au pouvoir législatif d'envisager un encadrement réglementaire rigoureux de la recherche à visée thérapeutique sur les embryons humains[53].

6.1.2. Conclusions adoptées par la majorité de membres de la C.N.E.

- Une majorité de membres de la C.N.E. (9 sur quinze[54]) jugent que – si tant est que cette technique se révèle à la fois praticable et sûre en médecine humaine et si, par ailleurs, elle présente des avantages significatifs à l'égard de toute approche alternative – la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique.

6.2. Conclusions adoptées par une minorité de membres de la C.N.E.

- Non en vue de contester l'utilité de la médecine régénératrice, mais pour des raisons éthiques (c'est à dire en vue de l'application du principe de précaution à l'égard de risques incalculables et incontrôlables), une minorité de membres de la C.N.E. (5 sur 15) se prononcent *contre la création d'embryons humains* en vue de la recherche thérapeutique.

- Une minorité de membres de la C.N.E. (5 sur 15) se prononcent, pour des raisons éthiques, *contre le clonage thérapeutique*.

  Pour ces membres, il est notamment évident que le clonage thérapeutique ouvre la porte au clonage reproductif. L'utilité des objectifs de la recherche ne peut détourner l'attention du risque, à long terme, de réification et de commercialisation de matériel biologique provenant du corps humain. L'individualisme et l'utilitarisme ne doivent pas l'emporter sur le souci du bien commun.

[52] Cette recommandation n'est pas partagée par les membres *qui s'opposent* à toute recherche conduite sur des embryons humains.
[53] Voir note 51.
[54] Un membre ne s'est pas prononcé sur cette question.

6.3. Conclusion complémentaire adoptée à l'unanimité

La Commission entend souligner l'importance d'une solution au niveau de l'Union européenne[55]. Même si une uniformisation des régimes nationaux paraît difficile à réaliser, compte tenu des approches fort différentes dans les Etats membres, une certaine harmonisation par l'adoption de standards communs serait indiquée.

[55] Voir aussi l'Avis de la CNE consacré aux expériences médicales (Avis 2/2002 intitulé *Les Essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain)* ainsi que l'Avis 1/2002 intitulé *Inventions biotechnologiques et brevets.*

Avis 2003.1

La recherche sur les embryons (II). Note complémentaire sur la Convention d'Oviedo

Première partie – Remarques introductives

1.1. La saisine de la C.N.E.

1.1.1. Le premier août 1996, Madame la ministre de l'Education Nationale pria la C.N.E. de préparer un Avis circonstancié sur le projet de Convention en matière de bioéthique que le Conseil de l'Europe était, à ce moment, en train d'élaborer. La C.N.E. émit son Avis[56] à la date du 20 avril 1999.

1.1.2. A la date du 1er mars 2002, Monsieur le premier ministre demanda à la Commission Nationale d'Ethique d'émettre un Avis complémentaire consacré à la recherche sur les embryons in vitro. La saisine était formulée comme suit :

« A la demande du Gouvernement, votre Commission a bien voulu se prononcer en 1999 par un avis circonstancié sur la question de savoir s'il était opportun que le Luxembourg signe la Convention dite de biomédecine du Conseil de l'Europe.

L'avis de votre Commission ayant à l'époque été favorable, le Luxembourg a entre-temps procédé à la signature de la Convention. Il s'agit maintenant d'approuver la Convention par la voie législative.

Dans cette optique le Gouvernement a préparé un projet de loi qui, tout en approuvant la Convention, procède aux modifications et clarifications de dispositions légales en vigueur que requiert l'intégration de la Convention dans l'ordre juridique national. Ce projet ne suscite pas d'interrogations éthiques nouvelles par rapport à celles déjà toisées dans votre avis prémentionné, sauf pour la question de la recherche sur l'embryon in vitro, sur laquelle le Gouvernement aimerait disposer d'un avis spécifique de votre Commission.

A ce stade le Gouvernement n'a pas encore pris position sur le principe de l'admissibilité de ce type de recherche. Il prie dès lors votre Commission de lui dire si elle maintient son préjugé favorable à la recherche émis en son avis prémentionné. Il y a bien entendu lieu de tenir compte de l'évolution des idées en la matière dans les enceintes internationales et dans les Etats qui nous entourent.

Si le Gouvernement se décide d'admettre le principe de la recherche sur les embryons, le législateur devra, au vœu de la Convention, assurer une protection adéquate de l'embryon. Dans cette optique les conditions et modalités suivantes, inspirées du projet de loi français, actuellement en discussion à l'Assemblée Nationale, pourraient être envisagées :

[56] Il s'agit de l'Avis 1999.1.

- La recherche ne peut être conduite que sur les embryons obtenus dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, mais ne faisant plus l'objet d'un projet parental.

- Le couple dont le**s** embryons sont issus ou le membre survivant du couple doit avoir consenti préalablement et par écrit.

- La recherche doit s'inscrire dans une finalité médicale.

Je prie votre Commission de s'exprimer sur ces modalités et conditions. Il lui est bien entendu loisible de proposer des modalités et conditions supplémentaires et/ou alternatives.

La présente demande d'avis annule la demande d'avis faite en mars 2001 et transmissive d'un projet de loi approuvant la Convention d'Oviedo, projet de loi qui à l'époque optait pour l'interdiction de toute recherche sur les embryons in vitro ».

1.1.3. Ayant accordé la priorité à une saisine urgente concernant notamment la technique dite de clonage thérapeutique, la C.N.E. ne put aborder la rédaction de la présente *Note complémentaire* qu'après avoir achevé son Avis 2002.3 intitulé *La Recherche sur les embryons. Cellules souches et clonage thérapeutique*. Dans ce dernier Avis, la Commission répondait d'ailleurs à la question *centrale*[57] qui lui avait été posée dans la saisine du 1er mars 2002. Cette saisine *dépassant* toutefois, à certains égards, l'objet de l'Avis 2002.3[58], la rédaction de la *Note complémentaire* s'imposait. La C.N.E. y consacra les séances du 18.12.2002, 22.01.2003, 12.02.2003, 19.02.003, 29.04.2003, 21.05.2003 (plénière).

1.2. La structure de la Note complémentaire

est la suivante. Après ces remarques introductives (1), la C.N.E rappelle, dans la deuxième partie de sa note, les positions qu'elle adopta antérieurement et, notamment, il y a peu, dans son Avis 2002.3, à l'égard de la recherche portant sur les embryons humains. Dans cet Avis, elle examina tant la recherche consacrée aux embryons dits surnuméraires que celle portant sur les embryons dits de recherche (2). Dans une troisième partie de la note, la C.N.E., soulève

[57] c'est à dire à la question concernant la recherche sur l'embryon *in vitro*.

[58] En demandant à la C.N.E. de situer sa prise de position dans le contexte « de l'évolution des idées en la matière dans les enceintes internationales et dans les Etats qui nous entourent ». C'est précisément en vue de ne pas différer inutilement la publication de l'Avis 2002.3 que la C.N.E. décida de traiter à part, d'un côté, la question supplémentaire soulevée dans la saisine du 01.03.2002 et, d'un autre côté, l'incidence, sur son attitude à l'égard de la Convention d'Oviedo, des positions qu'elle avait adoptées dans l'Avis 2002.3.

la question de savoir dans quelle mesure l'une des positions adoptées, dans l'Avis 2002.3, par la majorité des membres[59] est, ou n'est pas, en contradiction avec l'article 18 de la Convention d'Oviedo. La Commission s'interroge sur l'opportunité, dans ce contexte, d'une ratification de la Convention (3). Dans la quatrième partie enfin, la C.N.E. analyse la législation en vigueur, à l'égard de la recherche sur l'embryon humain, dans certains pays européens et extra-européens ainsi que l'évolution récente, à l'égard de cette recherche, des positions adoptées par les comités d'éthique et instances similaires de certains pays, notamment voisins, ainsi que par ceux de certaines grandes enceintes internationales (4). La cinquième partie est consacrée aux conclusions et recommandations de la Commission (5).

[59] Il s'agit de la prise de position concernant la création d'embryons de recherche.

Deuxième partie

La recherche sur les embryons in vitro. Les positions antérieurement adoptées par la C.N.E.

2.1. La recherche consacrée aux embryons surnuméraires

2.1.1. Dans son Avis 2000.1 concernant *La procréation médicalement assistée*, la C.N.E. avait confirmé et nuancé une position adoptée dans son Avis 1999.1 consacré à la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*. A une forte majorité (douze sur quinze membres), elle avait jugé

> *« que les embryons surnuméraires qui ne sont plus revendiqués dans le cadre d'un projet parental devront être consacrés à la recherche à finalité thérapeutique plutôt que détruits »*[60].

2.1.2. Dans l'Avis 2002.3.intitulé *La recherche sur les embryons. Cellules souches et clonage thérapeutique*, 14 membres de la C.N.E. confirmèrent, en vertu des arguments développés antérieurement, qu'ils maintenaient la position adoptée, par une forte majorité, dans l'Avis 1999.1.[61]

2.2. La production d'embryons humains à des fins de recherche (création d'embryons de recherche)

2.2.1. La totalité du chapitre 4.3.3. de l'Avis 2002.3 était consacrée à ce problème.

A la suite d'un débat analysé dans l'Avis, onze membres se prononcèrent, à des conditions restrictives, en faveur de la création d'embryons de recherche.[62] *Quatre membres jugèrent que, pour des raison éthiques, cette dernière n'était pas acceptable*[63].

2.2.2.1. *Selon la majorité des membres de la C.N.E.,* leur réponse à la question concernant la création d'embryons de recherche ne pouvait résulter que de la pondération d'exigences normatives difficiles à concilier. L'exigence de

[60] Dans ce même avis, la Commission avait indiqué, d'une part, que le couple dont le embryons sont issus ou le membre survivant du couple doit avoir consenti préalablement et par écrit à la mise à disposition de la recherche des embryons créés en vue du projet parental de ce couple. Elle avait indiqué, d'autre part que les recherches devaient être pratiquées avec des visées purement thérapeutiques. (Voir section 2.2.2.2. du présent Avis).
[61] Voir chapitre 4.2.2. de l'Avis 2002.3 de la C.N.E.
[62] Section 4.2.3.2.2.2. de l'Avis 2002.3 de la C.N.E.
[63] ibidem.

protéger l'embryon humain devait être mise en balance avec celle de soulager les malades. Sans doute la perspective de ***créer*** des embryons destinés à la recherche suscitait un profond malaise. ***Si toutefois*** la recherche était soumise à un cadrage réglementaire rigoureux, les promesses qu'elle comportait pour les malades l'emportait sur ce malaise. La création d'embryons en vue d'une recherche prometteuse pouvait se révéler indispensable dans la mesure où les embryons surnuméraires étaient de plus en plus rares.

2.2.2.2. ***Dans l'optique de la minorité des membres***, la création d'embryons ***en vue*** de la recherche scientifique constituait une instrumentalisation certaine de l'être humain aux premiers stades de sa vie. Elle risquait d'avoir une incidence ***et*** sur la compréhension réflexive que l'humanité a d'elle-même la manière ***et*** – ce qui en dépend – sur la manière dont l'homme est perçu et traité, tout au long de sa vie (argument de la pente glissante). Par ailleurs le recours aux embryons surnuméraires devrait suffire aux besoins de la recherche fondamentale. La recherche appliquée ***devrait*** à l'avenir porter sur les cellules souches adultes. Il était évident, dans l'optique de la minorité, que, dans une optique politique et éthique et scientifique, il faudrait ***privilégier*** ce type de recherche[64].

2.2.2.3. A première vue au moins, il peut sembler que la position adoptée, par la majorité des membres de la C.N.E. est en contradiction avec le second paragraphe de l'article 18 de la Convention d'Oviedo. Dans la troisième partie de cet Avis, la Commission met en lumière pour quelles raisons elle est loin d'être certaine que tel soit le cas.

2.2.3. Aux conditions suivantes, selon la majorité des membres de la C.N.E., une recherche conduite sur des embryons humains (tant sur des embryons surnuméraires que sur des embryons dits de recherche) était admissible.

2.2.3.1. Conditions formelles[65]

- Les recherches portant sur des embryons humains ne pourront être entreprises que par des institutions spécialisées ayant obtenu l'agrément des autorités de tutelle.

- Par ailleurs les recherches impliquant l'utilisation d'embryons humains ne pourront être menées que sous la responsabilité de chefs de projet qui peuvent fournir la preuve d'une formation et qualification appropriées ainsi que d'un agrément des autorités de tutelle.

[64] Voir section 4.2.3.2.2.1.2. de l'Avis 2002.3 de la C.N.E.
[65] Voir section 4.2.3.2.3.1.de l'Avis 2002.3 de la C.N.E.

- Des conditions de pluridisciplinarité ainsi que des conditions techniques à définir seront requises en vue du fonctionnement d'un établissement pratiquant des recherches sur des embryons humains.

- Tout établissement autorisé à pratiquer des recherches sur des embryons humains est tenu à présenter un rapport d'activité annuel au moins au Ministre de la Santé.

- Toute recherche portant sur des embryons humains doit obtenir un avis conforme du comité d'éthique de la recherche.

- Par ailleurs la Commission souligne qu'un cadrage de la recherche au niveau européen serait indiqué.

2.2.3.2. Conditions de fond[66]

- La recherche ne portera sur des embryons humains que si elle promet des avancées ne pouvant pas être obtenues par des recherches menées sur des embryons animaux.

- Des embryons de recherche ne seront créés que si la recherche ne peut pas être menée sur des embryons surnuméraires.

- La recherche appliquée portant sur des embryons humains doit être pratiquée avec des visées purement thérapeutiques.

- Le clonage reproductif sera interdit.

2.3. Le clonage dit thérapeutique

2.3.1. A la suite d'un débat circonstancié, neuf membres de la Commission jugent que si cette technique se révèle praticable en médecine humaine, si, un jour, elle est sûre et si, par ailleurs, elle présente des avantages significatifs à l'égard de toute approche alternative, la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique.

Ces membres ne jugent pas que l'application de la technique du clonage thérapeutique ouvre une brèche dans l'interdiction du clonage reproductif. La finalité du clonage thérapeutique, pensent-ils, est radicalement différente de celle du clonage reproductif. Elle est purement thérapeutique alors que le

[66] Voir section 4.2.3.3.3.2. de l'Avis 2002.3 de la C.N.E.

clonage reproductif humain n’a aucunement pour objet le soulagement ou la guérison de malades.

2.3.2. Cinq membres, en revanche, admettent que pour des raisons éthiques, le clonage thérapeutique n’est pas acceptable.

Certains de ces membres jugent, d’une part, que seule l’intention et la finalité, distinguent CHT (le clonage humain thérapeutique) et CHR (le clonage humain reproductif). D’autre part ils insistent sur l’objectivation de l’être humain que comporte la technique du clonage dit thérapeutique et sur l’impact de cette objectivation.

Troisième partie

La ratification de la Convention d'Oviedo est-elle indiquée ?

3.1. Le problème

3.1.1. A première vue, il peut paraître que l'article 18 de la Convention d'Oviedo interdit toute forme de constitution d'embryons in vitro à des fins de recherche.

> *Article 18. Recherche sur les embryons in vitro*
>
> *1. Lorsque la recherche sur les embryons in vitro est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon.*
> *2. La constitution d'embryons humains en vue de la recherche est interdite.*

Si cette première lecture était retenue, la majorité des membres de la C.N.E. (11 sur 15) se seraient mis, dans l'Avis 2002.3, en contradiction avec la Convention[67]. Ils s'étaient en effet prononcés, à des conditions restrictives, en faveur de la création d'embryons de recherche, c'est-à-dire, en fait, en faveur de la création, par transfert nucléaire, d'embryons dont, au stade blastocyste, des cellules souches puissent être libérées à des fins de recherches fondamentales et thérapeutiques. Comme ces membres maintiennent actuellement cette position, dans leur optique – *si* l'interprétation de l'article 18 qui semble s'imposer à première vue était retenue – il ne serait pas indiqué de ratifier la Convention d'Oviedo.

3.1.2. ***La question se pose toutefois si une lecture circonstanciée de l'article 18[68] ainsi que du Protocole additionnel (datant de 1998) ne révèle point que, d'une part, l'article 18 n'interdit pas nécessairement, d'une manière globale, toute constitution d'embryons à des fins de recherche et que, d'autre part, les considérants du protocole additionnel pourraient confirmer cette lecture moins stricte. L'attitude adoptée par plusieurs autres comités d'éthique semble pointer dans le même sens.***

[67] *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine.*
[68] c'est-à-dire pendant les années 1991-1996.

3.2. Interprétation de l'article 18 de la Convention d'Oviedo et du Protocole additionnel. Référence à certaines positions adoptées par d'autres comités d'éthique

3.2.1. L'article 18 revu dans un contexte sémantique et éthique modifié

Alors qu'à l'époque de sa rédaction l'article 18 de la *Convention de biomédecine*[69] ne présentait aucune ambiguïté, tel n'est plus forcément le cas dans l'optique du lecteur d'aujourd'hui.

3.2.1.1. A l'époque de la rédaction de la Convention[70], ***on ne pouvait envisager, du moins communément, qu'un seul type d'embryon in vitro: l'embryon constitué, dans le contexte de la procréation médicalement assistée par la fertilisation, en laboratoire, dans un milieu nutritif adéquat, d'un ovule par le sperme d'un homme.*** L'embryon in vitro ainsi constitué l'était en vue de l'implantation. La création d'embryons en vue de la recherche était condamnée, dans la mesure où elle détournait de sa finalité originaire, c'est à dire de la création d'une nouvelle vie humaine, la technique employée. Ce détournement était, du moins communément, jugé incompatible avec les égards dus à l'être humain.

Bref, dans l'optique d'avant 1997, à une époque où la sémantique de l'expression « embryon in vitro » se définissait dans le contexte de la procréation médicalement assistée, un consensus pouvait s'établir, aisément, en vue d'interdire la constitution d'embryons *in vitro* à des fins de recherche.

3.2.1.2. A partir de 1997, une véritable révolution se produisit. En 1997 Dolly était le premier fruit d'un clonage opéré sur un mammifère. En 1998, une nouvelle technique dérivée de la culture de cellules souches embryonnaires chez la souris permit de mettre en culture des cellules souches multipotentes humaines, prometteuses dans l'optique de la médecine régénératrice[71]. En 1999 Solter et Gearhart mirent en lumière que la question de l'incompatibilité pourrait être réglée si ces cellules souches embryonnaires étaient dérivées d'embryons clonés par transfert du noyau d'une cellule de la personne à traiter dans un ovocyte receveur énucléé[72]. La technique du clonage dit thérapeutique prit forme.

---

[69] qui, ultérieurement, allait prendre le nom de *Convention d'Oviedo*.
[70] La convention était rédigée pendant les années 1991-1996.
[71] Anne McLaren (coordinatrice), *Le clonage*, Strasbourg,: éditions du Conseil de l'Europe, 2002, page 114.
[72] Ibidem. Voir Solter, D. et Gearhart, J. "Putting stem cells to work", dans: *Science*, no 283, 1999, pages 1468-1470.

A partir de cette date, on pouvait envisager la création, à des fins de recherche, de *deux types d'embryons humains in vitro:* des embryons *in vitro* constitués dans le cadre de la procréation médicalement assistée et des embryons *in vitro* constitués par *transfert nucléaire.* La sémantique de l'expression « embryon in vitro » avait changé. Il n'était plus évident, dès lors, que l'interdiction de la création *d'embryons in vitro, en vue de la recherche*, au sens que cette expression avait avant 1997-98, pût être applicable ipso facto dans un contexte sémantique modifié.

Cela d'autant plus que le débat éthique prit, à son tour, de nouvelles dimensions. D'une part, en raison de la perspective du clonage reproductif d'êtres humains, l'exigence normative visant à protéger l'embryon humain était renforcée. D'un autre côté, - *si* tant est que la méthode de la constitution d'embryons par transfert nucléaire, la libération, la culture et la différenciation de cellules souches humaines menait aux résultats espérés, *alors,* dans l'optique d'un clonage *non* reproductif, le contexte normatif se modifiait. L'exigence visant à protéger l'embryon humain devait être mise en balance, sans être sacrifiée d'aucune manière, avec une autre exigence tout aussi puissante : celle de l'allègement des souffrances de certains malades et de leur éventuelle guérison[73].

La création d'embryons in vitro, au premier sens de cette expression (dans le contexte de la procréation médicalement assistée) restait inacceptable, dans une optique éthique, et cela pour des raisons auxquelles rien n'avait changé. Dans un contexte éthique différent toutefois, la création d'embryons humains in vitro, au second sens de cette expression, c'est-à-dire par transfert nucléaire, pouvait se révéler acceptable, à certaines conditions, à la suite d'un équilibrage d'exigences normatives et de valeurs.

3.2.2. Le Protocole additionnel

L'article 1 du Protocole interdit le *clonage reproductif* humain.

Le Protocole additionnel n'a pas sans doute pour objet une évaluation éthique du *clonage dit thérapeutique*. Les considérants du Protocole additionnel reproduits ci-dessous n'en indiquent pas moins que les promesses thérapeutiques de cette technique sont prises en considération.

[73] Notons, en vue d'écarter toute ambiguïté, qu'une majorité de membres de la Commission juge que *si* la méthode dite de clonage thérapeutique mène aux résultats espérés, l'exigence visant à soulager les souffrances de certains malades doit l'emporter sur l'exigence visant à une forte protection de l'embryon humain. Une minorité de membres juge, en revanche, que *puisque*, à leur avis, l'espoir de réussite de la technique du clonage dit thérapeutique reste aléatoire, l'exigence visant à la protection de l'embryon humain doit avoir la priorité.

« Prenant acte des développements scientifiques intervenus en matière de clonage de mammifères, en particulier par la division embryonnaire et par le transfert de noyau,

conscients des progrès que certaines techniques de clonage peuvent, en elles-mêmes, apporter à la connaissance scientifique ainsi qu'à ces applications médicales… ».

Faut-il relever que la prise en considération de ces promesses est parfaitement en accord avec l'interprétation de l'article 18 esquissée plus haut ?

3.2.3. L'attitude adoptée par d'autres comités nationaux d'éthique

Insistant sur les considérants du protocole additionnel, la Commission Nationale de Bioéthique grecque tira la conclusion que l'article 18.2. ne peut pas interdire le clonage thérapeutique :

"It is however stressed in the Additional Protocol to this Convention (where explicitly…embryo production via cloning for reproduction purposes is prohibited) that " some cloning techniques by themselves may contribute to scientific knowledge and its medical application". Based on this, the Commission… reckons that therapeutic cloning is exempted from the general prohibition of article 18".

Notons d'autre part, que, sans rapport direct avec la Convention d'Oviedo, dans son Avis No 67 du 27 janvier 2000, le C.C.N.E. français approuva d'une part le choix opéré dans l'avant-projet de loi consistant *à réaffirmer le principe « selon lequel la production à des fins de recherche d'embryons humains par fécondation in vitro est interdite » et adopta, d'autre part, à l'égard « de la recherche thérapeutique menée sur des cellules souches issus d'embryons produits spécifiquement à cet effet » (par transfert nucléaire) une position qu'il ne voulait pas voir interprétée comme un rejet définitif.*

3.3. Les conclusions de la C.N.E.

Après un débat circonstancié, la C.N.E. parvient aux conclusions que voici :

3.3.1. Premier moment du débat

- La Commission estime que, *si* l'interprétation de l'article 18 qu'elle vient de proposer est retenue, la Convention ne heurte pas les principes défendus par ses membres dans le précédant Avis.

Dans l'hypothèse où cette interprétation est adoptée, rien ne s'oppose, *dans une optique éthique*, à la ratification de la Convention, d'autant plus que celle-ci contient des principes protecteurs qu'il est souhaitable d'introduire dans notre législation et qui ne seraient pas adoptés en cas de non-ratification.

- La Commission juge que *si*, en revanche, la première interprétation est retenue, la majorité des membres ne peut pas recommander la ratification de la Convention.

3.3.2. Deuxième moment du débat

- ***L'article 18.2 demeurant un texte difficilement interprétable et son adoption entraînant sans doute des questions récurrentes, la C.N.E. juge, à l'unanimité de ses membres, que, dans une optique juridique, il n'est pas indiqué de ratifier la Convention d'Oviedo en l'état actuel.*** La commission juge qu'il est indiqué, plutôt, d'entrer en pourparlers avec les pays voisins qui n'ont pas encore procédé à la ratification de la Convention afin d'envisager une solution[74].

- On pourrait envisager les solutions suivantes

    - ♦ Négociation d'un amendement à l'article 18 de la Convention sous la forme d'un Protocole additionnel. Les Etats adhérant au Protocole excluraient de l'interdiction de créer des embryons in vitro la création d'embryons par transfert nucléaire à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques. Les Etats défendant des positions plus strictes appliqueraient la Convention avec le texte originaire de l'article 18[75] ;

    - ♦ adoption d'une déclaration interprétative de l'article 18 par les Etats qui veulent limiter l'interdiction de créer des embryons in vitro au contexte de la procréation médicalement assistée ;

[74] Un membre, juriste, relève « que le droit est un consensus permanent entre différentes positions éthiques et qu'il est particulièrement difficile de légiférer sur ces thèmes, alors que les progrès scientifiques et les découvertes de la recherche avancent d'un pas rapide. Là se trouve également la difficulté dans l'adoption de textes internationaux, qui comportent des compromis du moment et qui risquent d'être rapidement dépassés par de nouvelles découvertes ».

[75] Au cas où la première solution serait retenue, la majorité des membres de la Commission recommandent d'adopter la première des voies envisagées, la minorité se prononce en faveur de la seconde.

- formulation d’une déclaration interprétative de l’article 28, au moment du dépôt de l’instrument de ratification, par les Etats visés ci-dessus.

Une réserve formelle au sens de l’article 36 de la Convention est difficilement envisageable, sauf à adopter une loi nationale autorisant la création d’embryons par transfert nucléaire avant de ratifier la Convention. Le problème de l’ambiguïté de l’article 18 resterait d’ailleurs entier.

Quatrième partie

La situation légale dans nos pays voisins et dans quelques autres pays européens et extra-européens, les discussions au sein des comités d'éthique nationaux ou de comités comparables ainsi qu'au sein des grandes enceintes internationales

4.1. Les disposition légales en vigueur dans d'autres pays

4.1.1. Les Etats voisins

4.1.1.1. **En Allemagne**, la problématique de la recherche sur les embryons est réglée par la Embryonenschutzgesetz de 1990.

Cette loi retient une définition très large du concept d'embryon[76]. Toute recherche sur l'embryon qui n'est pas dans l'intérêt de l'embryon concerné est interdite. La production de cellules souches à partir d'ovules fécondés est interdite.

Depuis le 30 janvier 2002, l'importation de cellules souches « totipotentes » et la recherche sur ces cellules sont toutefois autorisées sous certaines conditions.

La création d'embryons à des fins de recherche, de même que le clonage humain sont interdits.

L'Allemagne n'a signé ni la *Convention d'Oviedo* ni le *Protocole additionnel* portant interdiction du clonage d'être humains, ces instruments internationaux étant considérés comme trop « permissifs ».

[76] L'article 8 de la loi se lit comme suit :
(1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.
(2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, daß schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, daß sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.
(3) Keimbahnzellen im Sinne dieses Gesetzes sind die Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung.

4.1.1.2. **En Belgique**, le 3 avril 2003, le Parlement a adopté définitivement une proposition de loi autorisant la recherche sur les embryons in vitro de moins de 14 jours ainsi que le clonage thérapeutique. L'utilisation d'embryons à des fins commerciales ou leur implantation sur des animaux est interdite[77].

La Belgique n'a signé ni la *Convention d'Oviedo* ni son *Protocole additionnel.*

4.1.1.3. **En France**, la recherche sur les embryons est régie par les lois dites de bioéthique de 1994.

Contrairement à la loi allemande de 1990, la législation française de 1994 ne définit pas l'embryon. La législation actuelle interdit la recherche sur les embryons in vitro, sauf si elle ne porte pas atteinte à l'embryon. La recherche sur les embryons in vivo ou sur les fœtus est autorisée si elle a un effet bénéfique direct pour la personne concernée, à savoir la mère. La recherche sur les cellules souches embryonnaires n'est pas prohibée en tant que telle ; toutefois, la production de cellules souches à partir d'embryons est interdite, dès lors qu'elle aboutirait à la destruction de l'embryon. Dans cette logique, la création d'embryons à des fins de recherche est prohibée. La législation actuelle est interprétée en ce sens qu'elle s'oppose au clonage humain.

La France a signé la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*, mais n'a pas encore procédé à une ratification de ces textes**.**

Un projet de loi relatif à la bioéthique visant à réviser les textes de 1994 est en discussion devant l'Assemblée nationale. Ce projet vise à prohiber formellement les pratiques de clonage reproductif. La conception *in vitro* d'embryons à des fins de recherche devrait être interdite. La recherche sur les embryons surnuméraires serait autorisée sous certaines conditions[78].

---

[77] Actuellement (c'est à dire à la date du 28.04.2003) la loi ne semble pas encore avoir fait l'objet d'une publication au Moniteur.

[78] Texte du projet de loi : article 19.

II. - Il est inséré, dans le livre I[er] de la deuxième partie du code de la santé publique, un titre V ainsi rédigé :

« *TITRE V « RECHERCHE SUR L'EMBRYON ET LES CELLULES EMBRYONNAIRES « Chapitre unique*

« *Art. L. 2151-1.* - Comme il est dit au troisième alinéa de l'article 16-4 du code civil ci-après reproduit : Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant, ou se développer un embryon humain, qui ne seraient pas directement issus des gamètes d'un homme et d'une femme. « *Art. L. 2151-2.* - La conception *in vitro* d'embryons humains à des fins de recherche est interdite. « *Art. L. 2151-3.*- Aucune recherche ne peut être menée sur l'embryon humain si elle n'a pas une fin médicale ou si, ayant cette fin, elle peut être poursuivie par une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques.

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

« Cette recherche ne peut être entreprise que si son protocole a fait l'objet d'une autorisation par les ministres chargés de la santé et de la recherche après avis de l'Agence de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. La décision d'autorisation est prise en fonction de la pertinence scientifique du projet de

4.1.1.4. **Aux Pays-Bas**, la loi de juin 2002 sur l'embryon autorise et règle la recherche thérapeutique et non thérapeutique sur les embryons in vitro. La recherche sur cellules souches obtenues à partir d'embryons surnuméraires est autorisée. En revanche, la création d'embryons aux fins de recherche reste prohibée, de même que le clonage fût-il simplement thérapeutique.

Les Pays-Bas ont signé, mais n'ont pas encore ratifié *la Convention d'Oviedo* et le *Protocole additionnel.*

4.1.2. La situation légale dans quelques autres pays

4.1.2.1. Pays européens

4.1.2.1.1. **En Autriche**, « la loi de 1992 sur la médecine reproductive dispose que les cellules capables de se développer ne peuvent être utilisées que pour la procréation médicalement assistée. Selon l'interprétation de cette loi, l'obtention de cellules souches à partir de tissus embryonnaires est interdite. L'utilisation de cellules souches importées n'est pas expressément défendue et des discussion concernant son autorisation sont en cours »[79].

L'Autriche n'a signé ni la *Convention d'Oviedo* ni le *Protocole additionnel.*

4.1.2.1.2. **Au Danemark**, « la loi de 1997 sur la procréation médicalement assistée autorise seulement la recherche destinée à améliorer les techniques de la fécondation in vitro ou du diagnostic préimplantatoire… L'importation de… cellules souches embryonnaires humaines… n'est pas expressément défendue »[80].

« Une révision de la législation en vigueur dans le but d'autoriser l'obtention de cellules souches humaines à partir d'embryons surnuméraires est à l'étude »[81].

Le Danemark a signé et ratifié la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*.

---

recherche, de ses conditions de mise en oeuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique. « En cas de violation des prescriptions législatives et réglementaires ou de celles fixées par l'autorisation, les ministres chargés de la santé et de la recherche suspendent l'autorisation de la recherche ou la retirent après avoir recueilli l'avis de l'agence.

[79] C.C.E. *document SEC (2003) 441*, page 41.

[80] ibidem, page 42.

[81] ibidem, page 45.

4.1.2.1.3. **En Espagne**, « une révision de la législation en vigueur est à l'étude. Le comité consultatif d'éthique pour la recherche scientifique et technologique… a recommandé au gouvernement que des recherches sur les cellules souches adultes et embryonnaires soient effectuées et que la législation soit modifiée afin d'autoriser l'isolement de cellules souches embryonnaires humaines à partir d'embryons surnuméraires (à certaines conditions) »[82].

L'Espagne a signé et ratifié la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*.

4.1.2.1.4. **En Finlande**, « la loi de 1999 sur la recherche médicale régit les conditions préalables de l'utilisation des embryons humains surnuméraires jusqu'au 14e jour de leur développement. Elle autorise la production de cellules souches embryonnaires humaines à partir de ces embryons. Les laboratoires qui pratiquent la recherche ont besoin d'une autorisation de l'autorité nationale responsable des affaires médico-légales. Les projets sont soumis à l'approbation d'un comité d'éthique. Le consentement éclairé des deux donneurs de gamètes est indispensable »[83].

La Finlande a signé, mais n'a pas encore ratifié *la Convention d'Oviedo* et le *Protocole additionnel*.

4.1.2.1.5. **En Italie** « une loi relative à la fécondation in vitro est à l'étude. Le ministère de la santé a récemment publié un rapport sur les banques d'embryons et de gamètes »[84].

L'Italie a signé la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*, mais n'a pas encore procédé à une ratification de ces textes.

4.1.2.1.6. **Au Portugal** « un comité a été créé en vue de l'élaboration d'une loi concernant la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines »[85].

Le Portugal a signé et ratifié la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*.

4.1.2.1.7. **Au Royaume-Uni**, la matière est réglée par le « Human Fertilisation and Embryology Act » de 1990, complété par les « Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations » de 2001. Ce dernier texte

[82] ibidem, page 46.
[83] ibidem, page 39.
[84] ibidem, page 46.
[85] ibidem, page 46.

autorise l'utilisation d'embryons à des fins de recherche[86], la production de cellules souches embryonnaires, de même que le clonage thérapeutique. La création d'embryons par transfert nucléaire a été légalisée.

Le Royaume-Uni n'a signé ni la *Convention d'Oviedo* ni son *Protocole additionnel.*

4.1.2.1.8. **En Suède** « la loi de 1991 relative aux "Dispositions aux fins des recherches et des traitements impliquant des ovules humains fécondés" et la loi relative à l'hygiène et aux droits de santé constituent la législation applicable. En vertu de la première, la recherche sur l'embryon in vitro est légalement autorisée jusqu'au 14ème jour après la conception, délai au-delà duquel l'embryon doit être détruit. Après débat le consensus règne quant au fait que cette législation permet la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines ».

Par ailleurs « une révision de la loi est en cours d'examen »[87]. « La commission parlementaire sur l'intégrité génétique a proposé, dans son rapport publié le 29 janvier 2003, de ne pas frapper d'interdiction générale la production d'ovules fécondés pour les besoins de la recherche. Elle est d'avis que cette production doit exister pour permettre la recherche sur la stérilité, sur le développement de l'œuf fécondé etc. … Il convient… de noter que, pour la commission, le même raisonnement devrait s'appliquer à la création d'embryons par transfert de noyaux de cellules somatiques (clonage thérapeutique) qui devrait donc être autorisé dans son principe »[88].

La Suède a signé la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*, mais n'a pas encore procédé à une ratification de ces textes.

4.1.2.1.9. **En Suisse**, la loi actuelle de 1998 sur la procréation médicalement assistée ne règle pas la question de la recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. Un projet de loi relative à la recherche sur les embryons surnuméraires et sur les cellules souches embryonnaires est actuellement discuté au Parlement. Ce projet de loi vise à autoriser l'utilisation d'embryons surnuméraires et de cellules souches embryonnaires[89] à des fins de recherche sous des conditions très strictes. De même l'importation de cellules souches embryonnaires devrait être permise, à condition qu'elles ne proviennent pas d'un embryon produit à des fins de recherche. Le projet de loi

[86] L'utilisation est limitée aux embryons jusqu'à 14 jours.
[87] Commission des Communautés Européennes, *document SEC (2003) 441* , page 39.
[88] C.C.E. *document SEC (2003) 441*, page 46.
[89] Le texte vise les cellules provenant d'embryons âgés d'environ une semaine développés hors du corps de la femme.

interdit, en effet, de créer des cellules souches à partir d'embryons qui auraient été produits à des fins de recherche.

La Suisse a signé la *Convention d'Oviedo* et le *protocole additionnel*, mais n'a pas encore procédé à une ratification de ces textes.

4.1.2.2. Pays extra-européens

4.1.2.2.1. Australie

« Un nouveau projet de loi voté par le Sénat en 2002 autorisera le prélèvement de cellules souches embryonnaires humaines sur les embryons surnuméraires. La loi pourrait être votée par la Chambre des représentants au début de l'année 2003 »[90].

4.1.2.2.2. Le Canada

« Aucune législation n'existe actuellement. Un … projet de loi sur la procréation humaine assistée en est au stade du débat à la Chambre des Communes … Il propose d'interdire la création d'embryons pour les besoins de la recherche tout en permettant la recherche sur les embryons surnuméraires, y compris le prélèvement de cellules souches embryonnaires humaines. Il exige ... le consentement éclairé du donneur de gamètes »[91].

4.1.2.2.3. Les Etats- Unis

« Seule la recherche financée par les deniers publics est réglementée ». « La Californie a cependant adopté, en septembre 2002, une loi qui autorise l'obtention de cellules souches embryonnaires humaines à partir d'embryons surnuméraires. Une nouvelle législation autorisant le prélèvement de cellules souches embryonnaires humaines sur des embryons surnuméraires est à l'étude dans les Etats de New Jersey et du Massachusetts »[92].

4.2. Les prises de position des comités d'éthique et d'instances comparables

Un certain nombre de comités d'éthique européens et d'instances assimilables n'ont pas encore pris position. Les avis des comités qui se sont prononcés peuvent être regroupés comme suit.

[90] CCE. *Document SEC (2003) 441* , page 65.
[91] ibidem, page 66.
[92] ibidem, page 66.

- D'après certains d'entre eux, la création d'embryons de recherche (au sens que nous avons donné à cette expression)[93] ainsi que la technique dite de clonage thérapeutique *sont acceptables* dans une optique éthique. D'autres considèrent que ces options *devraient rester ouvertes*. Il s'agit d'avis émanant de pays d'une forte tradition libérale, tels que la Grande Bretagne et les Pays Bas.

- D'autres Avis, tels que celui du *Nordic Committee on Bioethics*[94] *se prononcent contre* la création d'embryons en vue de la recherche et contre le clonage dit thérapeutique. Depuis l'émission de cet avis (datant de 2000) la Suède a toutefois adopté une législation relativement libérale.

- Les Avis d'assez nombreux comités, dont ceux de France, d'Allemagne, de Belgique, du Danemark et de Suisse, (tout comme l'Avis de la C.N.E.) *reflètent les divergences d'opinion de leurs membres*. Dans des proportions variables, les membres de ces comités se prononcent en faveur ou en défaveur de la création d'embryons de recherche, en faveur ou en défaveur du clonage thérapeutique[95]. Les Avis de ces comités développent parfois, dans l'optique de l'une et de l'autre position, des argumentaires éthiques très circonstanciés.

4.2.1. Les Avis qui se prononcent en faveur de la création d'embryons de recherche et du clonage thérapeutique ou laissent ouvertes ces options

4.2.1.1. Grande-Bretagne. L'avis du *Nuffield Council on Bioethics*[96]

aboutit aux conclusions suivantes:

- "We… recommend that research involving human embryos be permitted for the purpose of developing tissue therapies from the derived ES cells…".

- "While there are sufficient and appropriate donated embryos from IVF treatments for use in research, we consider that there are no compelling reasons to allow additional embryos to be created merely to increase the number of embryos available for ES cell research therapy"[97].

- "However we consider that the proposed creation of embryos using SCNT[98] for research into the derivation of stem cells offers such significant potential

[93] Cette expression prend, toutefois, des significations différentes d'Avis en Avis. La polysémie du terme risque d'engendrer de regrettables malentendus.
[94] *The Ethical Issues in Human Stem Cell Research*, October 2000.
[95] Une majorité se prononçant en faveur d'une ouverture sur la recherche portant sur des embryons issus de transfert nucléaire se dégage toutefois en France.
[96] *Stem Cell Therapy: the ethical issues*, Nuffield Council on Bioethics, London, April 2000.
[97] page 17.
[98] Le terme anglais SCNT correspond au terme français ITNS.

medical benefits, that research for such purposes should be licensed … Research involving embryos derived from SCNT is legally permissible if it is for one of the purposes set out in Schedule 2 of the HFE Act"[99].

4.2.1.2. L'Avis du Health Council of the Netherlands[100]

parvient à des conclusions similaires, se limitant toutefois à laisser ouverte l'option de la création d'embryons de recherche par transfert nucléaire et la libération de cellules souches d'embryons ainsi créés.

- "The committee feels that existing cell lines provide insufficient options for research intro cell therapy...".

- "…the use of spare embryos for this important scientific research is both acceptable and permissible".

- "… in ethical terms the distinction between conducting research on spare embryos and creating embryos specifically for the purpose of research is comparatively small...".

- "The committee feels that the legal option of generating embryos specifically for scientific research should remain open… in the interests of acquiring important new knowledge … that cannot be obtained by other means"[101].

4.2.2. Un Avis qui se prononce en défaveur et de la création d'embryons de recherche et en défaveur du clonage thérapeutique

L'Avis du *Nordic Committee on Bioethics*[102]

Le comité nordique condamne et la création d'embryons de recherche et le clonage thérapeutique :

- "Although stem cell research has the future potential to benefit disabled and seriously sick people, the main ethical concern raised in the Nordic workshop was the production of embryos solely for research purposes might interfere with our intuition … on human dignity … and lead to instrumentalization of human embryos".

---

[99] voir annexe II.
[100] *Stem Cells for tissue repair*, Health Council of the Netherlands, The Hague, 27 june 2002.
[101] page 58 (*The committees standpoint*).
[102] *Opinion of the Nordic Committee on Bioethics based on the Workshop "Ethical issues in human stem cell research*, October 2000.

- "…allowing research on embryos created by cell nuclear transfer would be a step on a "slippery slope" towards human reproductive cloning".

- "The potential to use "human beings" as a source of cell lines and organs with a potential of commercialisation was… felt as a threat to human dignity"[103].

4.2.3. Les Avis de comités qui reflètent les divergences d'opinion de leurs membres

4.2.3.1. L'Avis du C.C.N.E. et les prises de position récentes d'instances scientifiques et politiques françaises

4.2.3.1.1. L'Avis du *C.C.N.E.*

Dans son avis N° 67 du 27 janvier 2001[104], le C.C.N.E. part de la remarque selon laquelle ses « réflexions s'inscrivent dans un débat philosophique et éthique qui n'est pas clos et qui ne le sera peut-être jamais »[105].

Le comité se dit « favorable à l'ouverture limitée et encadrée de la recherche sur les embryons surnuméraires »[106]. Il se prononce donc en faveur de la possibilité, strictement encadrée, d'utiliser des embryons surnuméraires pour la recherche et, en particulier, pour la production de lignées de cellules souches. Il réaffirme, d'autre part, le « principe selon lequel la production à des fins de recherche d'embryons humains par fécondation *in vitro*[107] est interdite »[108]/[109].

Cette interdiction ne porte pas, toutefois, en principe, sur la production, en vue de la recherche, d'embryons ITNS (c'est-à-dire d'embryons issus du transfert d'un noyau somatique). A l'égard de la création d'embryons de recherche ITNS et du clonage thérapeutique, en effet, les opinions des membres du C.C.N.E. divergent.

« Sur la question du clonage thérapeutique,... les opinions divergent. Si tous s'accordent à estimer que cette question soulève des problèmes éthiques très difficiles, les membres du C.C.N.E. sont partagés, selon leur vision du monde et du futur, entre… deux positions…, une majorité se dégageant… qui est favorable à l'autorisation encadrée du clonage thérapeutique »[110].

[103] page 1.
[104] intitulé *Avis sur l'avant projet de révision des lois de bioéthique*.
[105] page 2.
[106] page 3.
[107] mis en italiques par nous.
[108] page 3.
[109] Le comité rappelle, par ailleurs, sa ferme opposition au clonage reproductif.
[110] page 10.

Les membres qui se prononcent *en faveur* de la création, en vue de la recherche, d'embryons ITNS et, semblablement, en faveur du clonage thérapeutique jugent que

- « le devoir de solidarité avec les personnes qui souffrent de maladies interdit en ce domaine d'entraver la recherche, au risque de pénaliser irrémédiablement les malades »[111].

- Ils ajoutent, dans une optique économique, que « …l'ouverture retenue par l'avant-projet apparaît également souhaitable en raison de la mondialisation de la recherche, de la sévérité de la compétition scientifique internationale et des intérêts économiques qui sont en jeu »[112].

Les adversaires de la création d'embryons par transfert nucléaire et de l'application de la méthode dite de clonage thérapeutique sont, pour leur part,

- d'avis que cette ouverture « transgresse les règles… de respect lié à la nature singulière de l'embryon et constitue un pas vers sa réification ».

- Ils jugent par ailleurs, que « le fait de disposer en grand nombre d'embryons humains ITNS constitue une condition objective de nature à faciliter la transgression de la stricte interdiction de transfert in utero »[113] c'est-à-dire du clonage reproductif.

4.2.3.1.2. En janvier 2003 l'Académie nationale française des Sciences réclama une ouverture à l'égard du clonage thérapeutique[114].

4.2.3.1.3. D'autre part, toutefois (au plan politique), les membres du Sénat s'accordèrent pour interdire le clonage thérapeutique.

[111] page 9.
[112] page 9.
[113] page 8.
[114] Voir le Monde, 28.01.2003.

4.2.3.2. Un Avis du *Nationale Ethikrat* allemand et les prises de position d'autres instances allemandes

4.2.3.2.1. Nationaler Ethikrat. *Stellungnahme zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen*[115]

En décembre 2001, le *Nationale Ethikrat* examina la question de *l'importation* de cellules souches. Dans cet avis, la question plus fondamentale de la *recherche sur les cellules souches* fut réservée. „Der Nationale Ethikrat hat… auch Fragen der grundsätzlichen Zulässigkeit der Forschung an embryonalen Stammzellen erörtert, ohne dabei jedoch zu einem abschließenden Urteil zu kommen. Das bleibt weiteren Beratungen vorbehalten…"[116].

Bien qu'il ne se soit pas *prononcé,* dans l'Avis 01/001, sur l'admissibilité éthique d'une recherche portant sur l'embryon humain, sur celle de la libération de cellules souches au stade blastocyste et de la recherche consacrée aux cellules souches, le comité allemand *développe très explictement, dans ce document, les arguments avancés par les défenseurs et les adversaires d'une „verbrauchende Embryonenforschung" portant sur le stade embryonnaire antérieur à la nidation*[117]. Le vote sur l'admissibilité d'une importantion de cellules souches embryonnaires fournit une indication à l'égard des clivages existants.

4.2.3.2.2. Prises de position d'autres instances allemandes

Dans un avis du 12 novembre 2001, intitulé *Recht und Ethik in der modernen Medizin,* la " Enquête-Kommission des deutschen Bundestages " avait examiné, à son tour, la question de l'importation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche.

Dans une décision de mai 2001, le Deutscher Ärztetag se déclara opposé à une ouverture de la loi de 1990. La même position fut rappelée dans une déclaration du Président de la Bundesärztekammer de juillet 2001. Dans une prise de position de novembre 2001, la Zentrale Ethikkommission zur Stammzellenforschung bei der Bundesärztekammer se prononça pour l'utilisation des embryons surnuméraires à des fins de recherche et ne s'opposa pas à l'importation de cellules souches embryonnaires ; elle considéra toutefois que la production d'embryons à des fins de recherche n'était pas éthiquement acceptable.

[115] Dezember 2001, Dokument 001/01.
[116] page 1.
[117] pages 4-17 du document.

4.2.3.3. L'Avis du Comité Consultatif de Bioéthique belge *Avis N°18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain in vitro*

Le 16 septembre 2002, le Comité consultatif de bioéthique rendit un avis (portant le n° 18) au regard notamment des propositions de loi mentionnées à la section 4.1.1.2.

Dans cet avis circonstancié, le comité aboutit à un consensus sur la possibilité de procéder, sous certaines conditions, à des expérimentations sur des embryons appartenant à un projet de procréation.

Les dissensions suivantes se manifestèrent au sein du comité.

- « Certains membres estiment que » si le cadrage rigoureux esquissé dans l'Avis est respecté « il n'y a pas lieu de faire des différences entre embryons surnuméraires et embryons créés pour la recherche… Ils estiment… qu'on doit faire démarrer tout de suite la recherche sur les embryons humains, si cette recherche peut garantir des avantages aux niveaux suivants: progrès de la recherche, … des avantages très probables, étendue du domaine d'application (le nombre des maladies qui peuvent être traitées), faisabilité technique, sécurité et fiabilité des applications... »[118].

- « D'autres membres estiment que seules des expérimentations sur des embryons surnuméraires peuvent se faire, lorsque les auteurs du projet parental renoncent à un projet de procréation qu'ils avaient entrepris et consentent à faire don de leurs embryons pour la recherche »[119].

- « D'autres membres encore estiment que les différents types de recherche décrits ci-dessous sont acceptables moyennant qu'on se soumette aux règles de progressivité suivantes. Il faut d'abord, s'il y a moyen, faire des recherches sur des embryons animaux, ensuite sur des embryons surnuméraires, et seulement dans les cas où cela est indispensable, on peut créer des embryons pour la recherche »[120].

[118] page 43.
[119] page 43.
[120] page 44.

4.2.3.4. L'Avis du comité d'éthique suisse (NEK/CNE) *La recherche sur les cellules souches embryonnaires*[121]

- La majorité des membres du comité « recommande d'autoriser le principe de l'utilisation d'embryons surnuméraires à des fins de recherche et de thérapie à certaines conditions ». Une minorité s'y oppose[122].

- La majorité des membres « recommande d'autoriser l'importation de cellules souches embryonnaires s'il peut être démontré qu'elles ont été produites dans des conditions correspondant aux dispositions en vigueur en Suisse ». « Une minorité … recommande d'interdire l'importation de cellules souches embryonnaires »[123].

- Comme la recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses débuts, la NEK-CNE recommande de s'abstenir de vouloir réglementer de façon exhaustive l'option des autres méthodes de production de cellules souches[124].

4.2.3.5. L'Avis du *Danish Council of Ethics Cloning. Statements from the Danish Council of Ethics*[125]

- "Some members (5)… consider the moral status of the human embryo such that embryonic stem cells must not be used"[126].

- Others (11) find that, in principle, embryonic stem cells can be used as long as substantive benefits are available fir treating disease[127].

- Of those members able to approve the use of embryonic stem cells… most (9) find that there is no pressing need in the present to allow embryonic stem cells to be produced for research or possible treatment of disease, either by cloning or by the in vitro technique...

  "Initially therefore, these members recommend that research into embryonic stem cells be confined to embryos left over from IVF treatment"[128].

[121] Prise de position 3/2002, Berne, juin 2002.
[122] page 65.
[123] page 71.
[124] page 73.
[125] The Danish Council of Ethics, 2002.
[126] page 33.
[127] page 33.
[128] page 34.

- "If it is decided to permit some research into cloned stem cells as a matter of policy, safeguards should be put in place to prevent such stem cells later becoming such commodities that the way is opened for making them patentable…"

4.3. Les grandes enceintes internationales

4.3.1. L'Unesco

Le 6 avril 2001, le C.I.B. émit un document intitulé *L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique*[129].

4.3.1.1. Ce document est essentiellement descriptif. Il examine notamment la problématique de l'utilisation de cellules souches humaines à des fins de recherche thérapeutique, le cadre scientifique, quelques dispositions existantes, certaines approches philosophiques et religieuses et certaines divergences d'opinion.

Il conclut comme suit :

(section 5.2) « De profondes divergences apparaissent s'agissant des questions éthiques soulevées par les recherches sur les cellules souches embryonnaires. Certains estiment que l'utilisation de l'embryon humain pour obtenir des cellules souches embryonnaires est intrinsèquement non éthique : en utilisant ainsi l'embryon, on instrumentalise la vie humaine et on sape le respect dû à une catégorie de personnes vulnérable, à savoir les embryons humaines. D'autres estiment qu'une telle utilisation est éthiquement acceptable à certaines fins médicales et sous réserve de strictes conditions: bien que l'embryon humain ait un statut unique en raison de son potentiel individuel de se développer en une personne, cela ne lui confère pas pour autant le respect et la protection qui sont attachés à la personne. Enfin, un point de vue intermédiaire peut être identifié, selon lequel, compte tenu des risques actuels liés à ces recherches et leurs dérives éthiques, les recherches sur les cellules-souches ne devraient pas être autorisées ».

(5.3.) « Les recherches sur les cellules souches embryonnaires – et les recherches sur l'embryon en général – sont une question que chaque communauté (généralement un Etat) doit elle même trancher. »

[129] Unesco, *BIO-7/GT-1/2 (rev.3),* Paris, 6 avril 2001.

4.3.2. Le Groupe européen d'éthique rendit, le 14 novembre 2000, un avis sur *Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation*.

- D'une part, le Groupe n'eut pas d'objections à formuler contre les recherches menées, avec des visées thérapeutiques, sur des cellules souches humaines à condition toutefois que cette recherche soit autorisée par la loi dans le pays concerné :

  « Le Groupe note que, dans certains pays, la recherche sur l'embryon est interdite. En revanche dans les pays où elle est autorisée afin d'améliorer le traitement de l'infertilité, on peut difficilement trouver un argument à invoquer pour interdire une extension du champ de ces recherches visant à mettre au point de nouveaux traitements contre les maladies ou lésions graves. En effet comme dans le cas de la recherche sur l'infertilité, la recherche sur les cellules souches vise à soulager la souffrance humaine »[130].

- D'autre part le Groupe considère qu'actuellement « la création d'embryons par transfert de noyaux de cellules somatiques pour les besoins de la recherche sur la thérapie par les cellules souches serait prématurée… ».

  Il tient sans doute compte de « l'intérêt du transfert de noyaux de cellules somatiques en vue d'étudier les conditions nécessaires à la "re-programmation" de cellules humaines adultes. Il est également conscient qu'en vue de la thérapie cellulaire future, la création d'embryons par cette technique est peut-être la manière la plus efficace d'obtenir des cellules souches pluripotentes génétiquement identiques à celles d'un patient et, dès lors, des tissus parfaitement histocompatibles, le but étant d'éviter le rejet après leur transplantation ». Il ajoute cependant « … ces perspectives thérapeutiques éloignées doivent être mises en balance avec d'autres considérations liées au risque que l'utilisation des embryons soit banalisée, que des pressions soient exercées sur les femmes en tant que sources d'ovocytes et que les possibilités d'instrumentalisation de la femme s'accroissent »[131].

[130] *Avis N° 15 du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies concernant les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation.*
[131] Ibidem, sections 2.5. et 2.6.

Cinquième partie

Conclusions et recommandations de la C.N.E.

5.1. Conclusions

Quelques mois à peine après l'achèvement de l'Avis 2002.3., intitulé *La recherche sur les embryons. Les cellules souches et le clonage thérapeutique,* la C.N.E. maintient les conclusions auxquelles tant la majorité que la minorité de ses membres étaient parvenus dans ce document[132].

---

[132] 6.1. Conclusions adoptées par la majorité des membres (dans l'Avis 2003.3.)

6.1.1. Conclusions adoptées par une forte majorité des membres

6.1.1.1 Embryons surnuméraires

- Selon une très forte majorité des membres de la C.N.E. (13 sur 15) plutôt que d'être détruits, les embryons surnuméraires non revendiqués dans un projet parental devraient être consacrés à des recherches à visée thérapeutique.
- Selon ces mêmes membres, il est licite et désirable, dans une optique éthique, que des recherches fondamentales et appliquées -à visée indirectement ou directement thérapeutique- soient menées sur des cellules souches embryonnaires isolées au stade blastomère à partir *d'embryons surnuméraires.*

6.1.1.2. Création d'embryons en vue de la recherche

- Selon une forte majorité de membres (10 sur 15), la création d'embryons en vue de la recherche thérapeutique est acceptable dans une optique éthique si toutefois certaines conditions formulées dans cet Avis sont respectées.
- Selon ces membres dans une optique éthique, il est licite et désirable que des recherches fondamentales et appliquées -à visée indirectement ou directement thérapeutique soient menées sur des cellules souches embryonnaires isolées au stade blastomère *à partir des ces embryons de recherche*.
- Une forte majorité de membres de la C.N.E (10 sur quinze) recommandent au pouvoir législatif d'envisager un encadrement réglementaire rigoureux de la recherche à visée thérapeutique sur les embryons humain.

6.1.2. Conclusions adoptées par la majorité de membres de la C.N.E.

- Une majorité de membres de la C.N.E. (9 sur quinze) jugent que -si tant est que cette technique se révèle à la fois praticable et sûre en médecine humaine et si, par ailleurs, elle présente des avantages significatifs à l'égard de toute approche alternative, la technique du clonage thérapeutique est acceptable dans une optique éthique.

6.2. Conclusions adoptées par une minorité de membres de la C.N.E.

- Non en vue de contester l'utilité de la médecine régénératrice, mais pour des raisons éthiques (c'est à dire en vue de l'application du principe de précaution à l'égard de risques incalculables et incontrôlables), une minorité de membres de la C.N.E., (5 sur 15) se prononcent *contre la création d'embryons humains* en vue de la recherche thérapeutique.
- Une minorité de membres de la C.N.E. (5 sur 15) se prononcent, pour des raisons éthiques, *contre le clonage thérapeutique*.
  Pour ces membres, il est notamment évident que le clonage thérapeutique ouvre la porte au clonage reproductif. L'utilité des objectifs de la recherche ne peut détourner l'attention du risque, à long terme, de réification et de commercialisation de matériel biologique provenant du corps humain. L'individualisme et l'utilitarisme ne doivent pas l'emporter sur le souci du bien commun.

6.3. Conclusion complémentaire adoptée à l'unanimité.

La Commission entend souligner l'importance d'une solution au niveau de l'Union européenne. Même si une uniformisation des régimes nationaux paraît difficile à réaliser, compte tenu des approches fort différentes dans les Etats membres, une certaine harmonisation par l'adoption de standards communs serait indiquée.

5.2. Recommandation de la C.N.E.[133]

L'article 18.2 demeurant un texte difficilement interprétable et son adoption entraînant sans doute des questions récurrentes, la C.N.E. juge, à l'unanimité de ses membres, que, *dans une optique juridique*, **il n'est pas indiqué de ratifier la *Convention d'Oviedo* en l'état actuel.** La Commission juge qu'il est indiqué, plutôt, d'entrer en pourparlers avec les pays voisins qui n'ont pas encore procédé à la ratification de la Convention afin d'envisager une solution[134].

- On pourrait envisager les solutions suivantes

  - ♦ Négociation d'un amendement à l'article 18 de la Convention sous la forme d'un Protocole additionnel. Les Etats adhérant au Protocole excluraient de l'interdiction de créer des embryons in vitro la création d'embryons par transfert nucléaire à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques. Les Etats défendant des positions plus strictes appliqueraient la Convention avec le texte originaire de l'article 18[135] ;

  - ♦ adoption d'une déclaration interprétative de l'article 18 par les Etats qui veulent limiter l'interdiction de créer des embryons in vitro au contexte de la procréation médicalement assistée ;

  - ♦ formulation d'une déclaration interprétative de l'article 18, au moment du dépôt de l'instrument de ratification, par les Etats visés ci-dessus.

Une réserve formelle au sens de l'article 36 de la Convention est difficilement envisageable, sauf à adopter une loi nationale autorisant la création d'embryons par transfert nucléaire avant de ratifier la Convention. Le problème de l'ambiguïté de l'article 18 resterait d'ailleurs entier.

[133] Pour plus de clarté un ensemble de formulations figurant à la section 3.3.2. sont reproduites textuellement ici.

[134] Un membre, juriste, relève « que le droit est un consensus permanent entre différentes positions éthiques et qu'il est particulièrement difficile de légiférer sur ces thèmes, alors que les progrès scientifiques et les découvertes de la recherche avancent d'un pas rapide. Là se trouve également la difficulté dans l'adoption de textes internationaux, qui comportent des compromis du moment et qui risquent d'être rapidement dépassés par de nouvelles découvertes ».

[135] Au cas où la première solution serait retenue, la majorité des membres de la Commission recommandent d'adopter la première des voies envisagées, la minorité se prononce en faveur de la seconde.

Avis 2002.2

Les essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain

Première partie – Remarques introductives

1.1. L'auto-saisine de la C.N.E.

A la suite d'une demande du Collège Médical, transmise à la C.N.E. par son vice-président le docteur André Thibeau, la Commission s'est auto-saisie à la date du 05.03.2002 en vue de préparer une note consacrée au projet de règlement grand-ducal mentionné plus haut.

Ce règlement a pour objet de transposer dans le droit national la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 04.04.2001 « concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ».

La C.N.E. consacra au présent Avis partie ou totalité des séances des 05.03.2002, 10.04.2002, 24.04.2002, 13.05.2002, 05.06 2002, 19.06 2002 et 01.07.2002 (plénière). L'Avis fut adopté à l'unanimité lors de la plénière du 01.07.2002. Madame Jacqueline Genoux assista à deux séances en tant qu'expert.

1.2. L'objet de l'Avis

Dans son Avis la C.N.E. prend *notamment* position par rapport aux réflexions développées dans l'Avis émis par le Collège Médical. Elle étend toutefois sa réflexion à quelques sujets d'une portée plus générale.

L'objet de l'Avis de la C.N.E. consiste, pour l'essentiel, à réfléchir aux questions suivantes :

- La première partie centrale de la Directive 2001/20/CE (articles 3 à 5) portant sur la protection des participants aux essais cliniques et, notamment, sur celle des mineurs et des incapables majeurs, est-elle en accord avec les exigences normatives formulées, dans la Convention d'Oviedo, à l'égard de la recherche portant sur l'être humain[136] (1) ?

- L'article 10 a) de la Directive[137] est- il satisfaisant dans une optique éthique et déontologique ?

[136] La *Convention d'Oviedo* reprend le texte de la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* élaborée par le Conseil de l'Europe et publiée à la suite d'une décision du Conseil des Ministres intervenue le 17 décembre 1996. La C.N.E. consacra à cette Convention son Avis 1/1999. A la suite d'une saisine du Premier Ministre, elle se prononcera, au cours de l'année 2002, sur plusieurs questions complémentaires.
[137] correspondant à l'article 9 a) du projet de règlement grand-ducal. Voir plus loin, note 140.

Cet article – indiquant à quelles conditions le promoteur doit notifier aux autorités compétentes et signaler aux comités d'éthique compétents les modifications qu'il apporte à un protocole – suscita, on le sait, une objection d'ordre déontologique de la part du *Collège Médical.* Cette objection fut à l'origine de l'auto-saisine de la C.N.E. L'objet central de l'Avis est d'en discuter la pertinence (2).

- Si tant est que l'analyse de l'article 10 a) laisse ouvertes certaines questions de nature éthique ou déontologique, celles-ci pourront-elles être résolues, ou sont-elles en train de l'être, dans le cadre du groupe de travail préparant la rédaction de « guidelines »[138] (complétant et explicitant la directive sans toutefois la modifier) ? (3).

- Serait-il licite, en principe, de procéder à une transposition non textuelle de la directive 2001/20 /CE (4) ?

1.3. La structure de l'Avis

est dictée par les questions que nous venons de formuler. Après une note introductive (1), un débat éthique et déontologique est consacré aux deux premières questions que nous venons d'énoncer (2). La troisième partie porte sur les travaux du groupe de travail *ad hoc* et les opportunités qu'ils comportent. (3). La quatrième partie est de nature juridique (4). La dernière enfin est consacrée aux conclusions et recommandations de la C.N.E. (5).

[138] Dans le document ENTR/F/2/JD D (2001) émanant d'un groupe *ad hoc* préparant la rédaction de « guidelines » complétant la Directive 2001/20/EC, les indications suivantes sont fournies :

- "The group was reminded that before May 1 2003, member states had to adopt and publish the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with the Directive. With this in mind, the guidelines should be adopted by the Commission by the end of 2002" (page 1).
- "The group was reminded that the role of implementing guidelines was to clarify and explain how to implement the Directive. The Directive itself could not be changed" (page 1).
- "Members should send further comments to the rapporteur and co-rapporteur (copied to the Commission) as soon as possible but in any event by 20 december" (pages 3, 5, 6) (Des rapporteurs et co-rapporteurs sont en charge de la préparation de différents sous-ensembles de guidelines).

Deuxième partie – Le débat éthique

2.1. Premier volet du débat. Les articles 3 à 6 de la directive 2001/20/CE. La protection des personnes participant aux essais cliniques.

2.1.1. Les membres de la C.N.E. sont d'avis que les premiers articles centraux de la directive 2001/20/CE (les articles 3 à 6), ainsi que les articles correspondants du projet de règlement grand-ducal, non seulement ne suscitent guère d'objections éthiques majeures mais expriment – et équilibrent en général d'une manière judicieuse – un ensemble d'exigences normatives inscrites à l'horizon normatif de notre société[139].

Par ailleurs, d'une part, dans son article 3, point 1er, la directive 2001/20/CE – comme le projet de règlement grand-ducal, destiné à la transposer dans le droit national – stipule explicitement qu'elle « s'applique sans préjudice des dispositions de la (Convention d'Oviedo) [cadrant, dans une optique normative, le domaine des essais cliniques sur l'homme] dès lors que ces dispositions ont une portée plus large… ». Des exigences normatives, à portée générale, non formulées dans la directive et dans le règlement sont donc suppléées par le texte de la Convention.

2.1.2. Les membres de la C.N.E. jugent que le contenu normatif de la directive est, de fait, en accord avec les exigences normatives formulées par la Convention d'Oviedo.

Sans entrer dans beaucoup de détails, ils voudraient relever que :

- L'article 3, 2) a) de la directive et du projet de règlement grand-ducal répondent à l'article 16.2 de la Convention d'Oviedo.

- L'article 3, 2 b) répond à l'article 5, points 2, 3, 4 et 5 de cette Convention.

- L'article 3, 2 c) répond à l'article 1.

[139] Les membres de la C.N.E. voudraient toutefois signaler

- qu'un certain nombre de pays ont soulevé des questions d'ordre éthique dont la pertinence toutefois peut être discutée et qui ne semblent pas mettre en question l'acceptabilité de la directive dans une optique éthique,
- que dans un article publié dans *Le Journal des Tribunaux* du 11 mai 2002, le professeur Herman Nys (de l'Université de Louvain) a relevé, d'une part, qu'il existe des différences frappantes entre la version française et la version néerlandaise de la directive et que, d'autre part, à son avis, à certains égards , la Convention est plus rigoureuse que la directive en ce qui concerne les essais cliniques pratiqués sur les enfants (paragraphe 29). Par ailleurs la version française n'impose pas le consentement par écrit des parents ou du représentant légal d'un enfant alors qu'en principe le consentement à la participation à un essai clinique doit toujours être donné par écrit.

- L'article 3, 2 d) répond à l'article 15 ainsi qu'aux points 1 et 3 de l'article 15.

- L'article 3, 2) e) répond à l'article 26, 5.

Par ailleurs,

- L'article 4 a), 4 b) et 4 c) répondent à l'article 6.2. de la Convention d'Oviedo.

- L'article 4 e) répond à l'article 17, i et ii.

- L'article 4 i) fait écho à l'article 2.

Enfin

- l'article 5 de a) répond à l'article 6 3. et 6.5. de la Convention d'Oviedo,

- l'article 5 b) répond à l'article 6.3

- l'article 5, c) répond à l'article 6.5.

- l'article 5 e) répond à l'article 17,ii.

- L'article 5 h) répond à l'article 2.

- L'article 5 i) répond à l'article 17, i.

2.2. Deuxième volet du débat éthique. L'article 9 a) du projet de règlement grand-ducal[140]. La conduite d'un essai clinique

2.2.1. Le promoteur devrait-il être obligé de notifier aux autorités compétentes et de signaler aux comités d'éthique compétents l'ensemble des modifications qu'il apporte à un protocole ?

2.2.1.1. A son cinquième alinéa, l'Avis du Collège Médical comporte la réflexion suivante :

[140] Il faut noter que l'article 9 a) du projet de règlement grand-ducal correspond à l'article 7 de la directive. L'article 7 de la directive ne donne pas lieu, en effet, à une transposition dans les législations des Etats membres. Cet article se borne à indiquer que, dans le cas d'essais multicentriques effectués dans plusieurs Etats membres à la fois, il doit y avoir autant d' « avis uniques » qu'il y a d'Etats membres concernés. A partir de l'article 8 les articles transposant la directive par l'intermédiaire du projet de règlement grand-ducal sont décalés d'une unité.

« L'article 9 mériterait d'être revu quant à son paragraphe a) : Le texte dans son énoncé actuel laisse toute liberté au promoteur d'introduire des modifications au protocole après le commencement de l'essai clinique. Il n'a d'obligation de les notifier que s'il juge qu'elles sont substantielles et … . Le Collège Médical estime qu'il serait de loin préférable d'obliger le promoteur de soumettre les modifications envisagées à l'avis du comité d'éthique et à l'autorisation du ministre avant leur introduction dans le protocole … ».

2.2.1.2. Discussion de cette réflexion par les membres de la C.N.E.

2.2.1.2.1. Argumentaires[141]

2.2.1.2.1.1. Arguments parlant en faveur de la notification de l'ensemble des modifications apportées à un protocole

- Dans une optique éthique, il est regrettable que le sens des termes « modifications substantielles du protocole » (« significant protocole amendment ») et « modifications significatives de quelque autre point de vue » ne soit pas précisé et que le promoteur ne soit obligé de porter à la connaissance du ministre et du comité d'éthique *que les modifications du protocole dont il juge lui-même, sans être lié par des critères objectifs, qu'elles sont substantielles ou significatives* (argument A 1.1.).

- Dans le contexte d'essais multicentriques internationaux, une notification[142] de l'ensemble des modifications apportées au protocole préserverait mieux l'autonomie des différents pays, notamment à l'égard de ce qui est admissible dans une optique éthique et déontologique (argument A 1.2.).

2.2.1.2.1.2. Contre-arguments parlant en défaveur de la notification de l'ensemble des modifications apportées à un protocole

- Si on obligeait le promoteur à notifier toute modification, même mineure, il y aurait risque que la recherche et les essais cliniques soient inutilement bloqués ou pour le moins freinés (A 2.1.).

- Les comités d'éthique eux-mêmes ne seraient plus en mesure de se prononcer d'une manière bien argumentée s'ils devaient aviser un nombre

[141] Comme dans l'ensemble des Avis antérieurs de la C.N.E. les argumentaires doivent être considérés comme des corps d'arguments – avancés en partie par les membres – qui ont servi de point de départ au débat.
[142] Nous ne répétons pas à chaque fois : « notification aux autorités compétentes et information des comités d'éthique compétents ».

trop important de modifications, même mineures, des protocoles de recherche qui leur seraient soumis (A 2.2.).

- De toute façon, même au cas où le promoteur n'est obligé à signaler que les modifications
  - ♦ substantielles
  - ♦ ou significatives de quelque autre point de vue,
  - ♦ susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des participants,
  - ♦ ou pouvant changer l'interprétation des pièces scientifiques[143],

  il ne peut pas prendre ses décisions « en toute liberté ». D'un côté les termes « substantiel » et « significatif » ont un sens, même s'ils ne sont pas autrement définis. D'un autre côté le promoteur agit sous le contrôle final de la justice et sous sa propre responsabilité (A 2.3.).

- Au cas où, en vertu d'une transposition non textuelle de la directive, des exigences plus ou moins strictes s'exprimeraient dans les différentes législations nationales (c'est-à-dire au cas où un pays prévoirait une notification de toutes les modifications même mineures d'un protocole alors que d'autres pays ne le feraient pas), la collaboration internationale entre laboratoires pourrait se révéler difficile[144] (A 2.4.).

2.2.1.2.2. Le débat de la C.N.E.

2.2.1.2.2.1. Les membres de la C.N.E. jugent qu'il faudra, dans toute la mesure du possible, répondre à la fois aux exigences suivantes.

♦ D'une part, il faudra que les critères selon lesquels les modifications éventuelles d'un protocole doivent être notifiées soient parfaitement définis (***exigence 1)*** et que la sécurité des participants soit maximale ***(exigence 2).***

♦ D'autre part, il faudra éviter toute réglementation risquant tant de freiner ou de bloquer la recherche et les essais cliniques que de faire traîner leur évaluation éthique en raison d'un nombre trop important de données à prendre en considération ***(exigence 3)***.

Dans cette optique, les membres de la C.N.E. jugent à l'unanimité

[143] Voir article 10 a) de la directive.
[144] Voir, à cet égard, la note 156.

- qu'il n'est pas indiqué pour des raisons éthiques d'exiger que toutes les modifications, même mineures, d'un protocole soient notifiées ***(ad exigence 3)***[145],

- qu'il faudra, en revanche, préciser autant que possible les critères (trop vagues sur plusieurs points), en vertu desquels la notification d'une modification de protocole est exigible ***(ad exigence 1)***;

- que ces critères doivent être suffisamment précis notamment pour qu'une décision finale puisse être prise dès que possible et, par ailleurs, pour le cas où un conflit interviendrait et où celui-ci serait soumis à une autorité judiciaire,

- que les « indications détaillées concernant les données à introduire dans (la) base européenne de données » (prévues à l'article 11.3.) devraient conférer à celle-ci le caractère d'une source d'informations centrale *suffisamment précises* pour faciliter au maximum la collaboration internationale et garantir au maximum la sécurité des participants ***(ad exigence 2)***[146/147].

2.2.1.2.2.2. Les membres de la C.N.E. jugent que ces exigences peuvent être satisfaites le plus aisément par l'intermédiaire de la mise en place de « guidelines » à la fois précises, transparentes et fiables. (Voir troisième partie de cet Avis).

[145] Certains membres de la C.N.E. jugent qu'il peut même être indiqué pour des raisons éthiques, de ne pas informer les comités éthiques compétents de trop de modifications mineures apportées à un protocole. Les comités d'éthique risqueraient de ne plus être en mesure, faute de temps, de se prononcer d'une manière suffisamment bien argumentée.

[146] En fait les point de vue concernant le contenu de la base de données divergeaient largement au sein du sous-groupe de travail chargé d'élaborer ces « indications détaillées » ou « guidelines ». Voir document ENTR/F/JD/ D (2000).

[147] Les membres de la C.N.E. voient ainsi le lien entre la banque de données européenne et la sécurité des participants

- La sécurité des participants n'est garantie de manière maximale que *si toutes les informations importantes* concernant la constatation ou les suspicions d'effets indésirables graves ou virtuellement graves sont enregistrées dans la base de données européenne. Celle-ci doit être *suffisamment détaillée* (voir débat dans ENTR/6421/01) pour constituer un instrument d'information et de collaboration médicale internationale efficient (et non seulement un registre des essais cliniques conduits en Europe).
- La base de données européenne aura sans doute, en tout premier lieu, une finalité de recherche ; mais au moins subsidiairement, elle contribuera aussi à garantir la sécurité des participants aux essais cliniques, et cela notamment en raison des informations (suffisamment mais pas trop détaillées) concernant les pays tiers.

Troisième partie – Eclaircissement de la directive au moyen de « guidelines »[148]

3.1. Le groupe de travail *ad hoc*

Un groupe de travail *ad hoc* fut mis en place en vue de préciser et de clarifier la manière dont la directive doit être mise en exécution (« implemented »). Le contenu de la directive, toutefois, ne peut pas être modifié par l'intermédiaire des indications à élaborer par ce groupe[149].

D'une part, en vertu de l'article 1(3) des « principes des bonnes pratiques cliniques » et des « des lignes directrices détaillées conformes à ces principes » doivent être élaborés. D'autre part des « indications détaillées concernant la présentation de la demande et les documents à fournir pour solliciter l'avis du comité d'éthique … » (article 8), des indications détaillées portant sur la soumission d'une demande aux autorités compétentes (article 9(8), sur « les données à introduire dans une base européenne de données dont (la Commission) assure le fonctionnement avec le concours de l'agence (européenne pour l'évaluation des produits médicaux) » (article 11(3)) et sur « la vérification et la présentation des rapports concernant les événements/effets indésirables » (article 18) doivent être préparées.

*

A l'égard des exigences formulées à la section 2.2.1.1.2., les membres de la C.N.E. jugent que le groupe de travail chargé d'élaborer des « guidelines » (précisant et clarifiant la manière dont la directive doit être mise en exécution) peut contribuer – et contribue en fait – à les satisfaire.

---

[148] Voir note 138.

[149] Un membre fait la remarque suivante :
Toujours est-il que l'on doit apprécier avec une certaine circonspection la portée juridique des lignes de conduite arrêtées par un organe consultatif. D'après une jurisprudence constante de la Cour de justice des Communautés européennes un tel organe ne peut être habilité par le conseil à arrêter des actes revêtant un caractère normatif. De telles lignes de conduite, tout en étant susceptibles de fournir une aide aux institutions chargées d'appliquer le droit communautaire ne sont pas de nature à obliger ces institutions à suivre certaines méthodes ou à adopter certaines interprétations lorsqu'elles procèdent à l'application du droit communautaire. Elles laissent intacts les pouvoirs des juridictions compétentes d'apprécier la validité et le contenu des dispositions. Arrêts CJCE du 5 décembre 1967. Bestuur der Sociale Verzekeringsbank contre J. H. van der Vecht (Affaire 19-67) ; du 14 mai 1981. Giuseppe Romano contre Institut national d'assurance maladie-invalidité (Affaire 98/80), du 8 juillet 1992. Doris Knoch contre Bundesanstalt für Arbeit (Affaire C-102/91) du 10 février 2000. Fitzwilliam Executive Search Ltd contre Bestuur van het Landelijk instituut sociale verzekeringen (Affaire C-202/97) ; Arrêt Conseil supérieur des assurances sociales du 29 novembre 2001 CCSS/CREYF'S INTERIM SA.

3.2. Eclaircissements de la directive européenne

3.2.1. Précisions apportées aux critères gouvernant la notification des modifications de protocole

Dans le contexte de l'élaboration des indications détaillées prévues par l'article 8, un accord a été obtenu, selon le document ENTR/F/2/JD/D (2001), sur le fait qu'il faudra définir d'une manière plus précise l'expression « modification substantielle du protocole » (« significant protocol amendment »). En fait un document ultérieur (ENTR/6418/01, ENTR/6419/01, ENTR/6420/01, ENTR/ 0093/02) indique, d'une manière relativement explicite, à quelles conditions une modification de protocole devrait être considérée comme étant substantielle[150].

[150] " The sponsor should notify the competent authorities … of the reasons for and content of any amendments to the protocol if they are substantial. That is they are likely to have an impact on the :

- safety or integrity of the subjects,
- scientific value of the trial,
- interpretation of the results, validity of the date, design of the study,
- planned statistical analyses, other aspects of the trial in a significant way….page 10/16.

Plus loin le document fournit des exemples de modifications substantielles de protocole.

Examples of substantial amendments:

1. Amendments to the protocol

- purpose of trial,
- design of trial,
- measures of efficacy,
- schedule of samples
- inclusion of additional tests or measures,
- number of participants,
- age range of participants,
- inclusion criteria,
- exclusion criteria,
- safety monitoring,
- duration of exposure to the IMP or comparator,
- Maximum dose of IMP or comparator,
- change of comparator.

2. Amendments to the IMPD (e.a.)

- manufacturer(s) of active substance,
- specification of active substance,
- manufacture of the medical product,
- specification of the medical product,
- shelf-life after first opening,
- storage conditions,
- test procedures of the active substance,
- test procedures of the medical product,
- test procedures of the non-pharmacopoeial excipients…. La liste comporte par ailleurs des *changes to non-clinical pharmacology (e.a. results of new toxicity tests, results of new interaction studies)* et des *changes to clinical trial and human experience data (e.a. safety related to a clinical trial or human experience with the IMP, results of new human pharmacology tests, new interpretation of existing human pharmacology tests, results of new clinical trials …).*

3.2.2. La base européenne de données

Les membres de la C.N.E. ne disposent pas encore, actuellement, de l'esquisse des « indications détaillées » (« guidelines ») concernant la nature des informations à introduire dans la base européenne de données. Les indications fournies aux articles 16 et 17 de la directive (« Notification des événements indésirables », « Notification des effets indésirables graves ») sont, toutefois, suffisamment précises, pour que, au cas où une volonté politique se manifesterait, l'élaboration de « guidelines » concernant le caractère d'une base de données centrale relativement détaillée (tout en ne comportant pas une masse excessive de données) ne doive pas créer de problèmes majeurs.

3.2.3. Dans le contexte de l'élaboration des « guidelines », la C.N.E. suggère au Gouvernement de rester en contact étroit avec les rapporteurs et co-rapporteurs des comités chargés d'élaborer ces documents et de les prier de veiller tant à la précision des critères gouvernant la notification des modifications de protocole qu'à la sécurité des participants (et cela notamment par l'intermédiaire des modalités réglant la mise en place d'une base de données européenne suffisamment (mais non excessivement) détaillée.

Quatrième partie – Aspects juridiques

(Dans la mesure où le Gouvernement pourrait envisager une transposition non textuelle de la directive, la C.N.E. lui soumet les réflexions suivantes).

La directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques[151].

La C.N.E. rappelle que, en vertu de l'article 249 du traité CE, la directive lie les Etats membres de la Communauté quant au résultat à atteindre tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens pour atteindre le résultat. A la différence du règlement, qui peut être considéré comme une loi adoptée au niveau de la Communauté, la directive exige une intervention des autorités nationales, le plus souvent du législateur. L'acte de transposition en droit national doit toutefois respecter le cadre strict fixé par la directive.

La Cour de Justice des Communautés européennes, dans une jurisprudence constante, admet que les directives non transposées en droit national ou incorrectement transposées en droit national peuvent être invoquées par le particulier devant le juge national pour s'opposer à l'application d'une disposition nationale contraire. Par ailleurs, l'Etat membre qui n'a pas correctement transposé la directive commet une violation du droit communautaire et peut être sanctionné par un recours en manquement d'Etat.

Pour apprécier si la proposition du Collège Médical peut être considérée dans la loi luxembourgeoise de transposition de la directive, il faut s'attacher à en déterminer l'objectif.

- La directive vise à rapprocher les réglementations nationales divergentes dans une perspective de marché unique ou encore d'espace unique de recherche. Cet objectif résulte clairement du titre de la directive qui met l'accent sur le rapprochement des législations nationales. Il est imposé par la base juridique du texte, qui est l'article 95 du traité CE (ex-article 100 A) sur le rapprochement des législations dans le marché unique. L'objectif d'harmonisation est confirmé par les considérants de la directive qui inscrivent l'instrument nouveau dans le cadre d'une série de directives d'harmonisation antérieures[152] et qui soulignent l'inconvénient des

[151] Voir article 1er, paragraphe 1.
[152] Voir le premier considérant de la directive.

disparités des réglementations nationales et l'importance d'un système harmonisé au niveau de la Communauté[153]. Les dispositions de la directive répondent toutes à cet objet d'harmonisation.

- La directive a également pour but d'assurer la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine[154].

Dans l'optique des auteurs de la directive, les deux impératifs ne sont nullement contradictoires en ce que l'harmonisation porte, justement, sur les règles protectrices appliquées dans les Etats membres.

Un conflit peut toutefois apparaître dans l'hypothèse où un Etat entend instaurer ou maintenir des règles nationales plus strictes que celles prévues dans la directive. Pour résoudre cette question, il s'agira d'examiner si la directive se limite à instaurer des standards minimaux, au risque de réaliser une harmonisation seulement partielle, ou si elle détermine des standards uniformes assurant ainsi une harmonisation parfaite.

La lecture de l'article 10 a) met en exergue ce potentiel de conflit. Le libellé de cet article est loin d'être clair. Le passage pertinent se lit comme suit:

« Lorsque ces modifications sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications aux autorités compétentes du ou des Etats membres concernés et en informe le ou les comités éthiques concernés. »[155]

On peut comprendre le texte en ce sens qu'il prévoit les cas dans lesquels il faut absolument procéder à une nouvelle notification, quitte à autoriser les Etats à prévoir des règles plus strictes. Il peut également être lu en ce sens qu'il y a lieu d'apprécier favorablement les modifications dans la conduite d'un essai clinique et de limiter de nouveaux contrôles aux seuls cas de modifications substantielles. Se posera, à ce moment, la question de la portée du terme substantiel.

---

[153] Voir, à titre d'illustration, le considérant 10 relatif aux règles sur la conduite des essais cliniques en cause dans le présent Avis.
[154] Voir le deuxième considérant et les articles 3, 4 et 5.
[155] Le texte allemand se lit comme suit: „Wenn diese Änderungen signifikant sind … unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden".
La version anglaise a la teneur suivante: "If those amendments are substantial … the sponsor shall notify the competent authorities".

Si la directive est à comprendre en ce sens que des réglementations nationales plus sévères sont exclues, le Luxembourg commettra une violation du droit communautaire en consacrant, dans la loi nationale de transposition de la directive, les propositions du Collège Médical[156].

[156] Le problème est loin d'être purement théorique, ainsi qu'il ressort du cas de figure suivant. Supposons que le Centre hospitalier de Luxembourg soit associé au Centre hospitalier universitaire de Nancy dans un projet d'essai clinique. Les autorisations sont acquises dans les deux Etats. Les auteurs entendent procéder à une modification de l'essai qui n'est pas substantielle. La loi française, qui se borne à reprendre la directive, le permet. La loi luxembourgeoise requiert une nouvelle saisine du comité éthique et du ministre. Cette divergence des lois signifie, à l'évidence, que la coopération transfrontalière est affectée en cours d'essai, contrairement à l'objectif de la directive.

Cinquième partie – Les recommandations et conclusions de la C.N.E.

5.1. Recommandation à portée très générale

La C.N.E. juge qu'il serait indiqué que, chaque fois qu'une directive européenne est susceptible de soulever des questions d'ordre éthique, le Gouvernement la saisisse au moment même de l'élaboration de cette directive et non après son adoption par le Parlement européen et le Conseil[157].

5.2. Conclusions spécifiques

- **Les membres de la C.N.E. ne jugent pas qu'il serait indiqué, pour des raisons éthiques, que toutes les modifications, même mineures, d'un protocole d'essai clinique soient notifiées aux autorités compétentes et que les comités d'éthique compétents en soient informés.**

- **Ils sont d'avis qu'à l'égard de certains points sur les lesquels la directive 2001/20/CE n'est pas suffisamment précise (notamment les critères gouvernant la notification des modifications de protocole et la nature exacte des données à introduire dans (la) base européenne de données) le groupe de travail *ad hoc* mis en place en vue d'élaborer des « guidelines » complétant la directive pourrait fournir – et est d'ailleurs en train de fournir – les précisions requises.**

- **Dans ce contexte, les membres de la C.N.E. recommandent au Gouvernement de rester en contact étroit avec les rapporteurs et les co-rapporteurs des sous-commissions constituées au sein du groupe *ad hoc*.**

- **Les membres de la C.N.E. soulignent les aléas que pourrait comporter une transposition non textuelle de la directive 2001/20/CE.**

[157] La C.N.E. voudrait toutefois rappeler qu'elle a rédigé le présent Avis à la suite d'une auto-saisine.

Annexes

Annexe I – Bibliographie

1. Ouvrages généraux

Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa (sous la direction de), *Nouvelle Encyclopédie de bioéthique*, Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

Dictionnaire Permanent de Bioéthique et Biotechnologies, Montrouge : Editions Législatives, 1994.

Encyclopedia of Bioethics, 5 volumes, New York : Simon & Schuster, Macmillan, 1995.

Lexikon der Bioethik, 3 Bände, Gütersloh : Gütersloher Verlagshaus, 1998.

2. Monographies

Albert Jacquard, Axel Kahn, *L'avenir n'est pas écrit*, Bayard, 2001.

Jürgen Habermas, *Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik*, Frankfurt : Suhrkamp, 2001.

Anne McLaren (coordinatrice), *Le clonage*, Strasbourg, éditions du Conseil de l'Europe, 2002.

3. Instances nationales d'éthique

Autriche :
Stellungnahme der Bioethikkommission zu Fragen der Stammzellenforschung im Kontext des 6. Rahmenprogramms der EU im Bereich der Forschung, technologischen Entwicklung und Demonstration als Beitrag zur Verwirklichung des europäischen Forschungsraums (2002-2006), Beschluss der Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt vom 3. April und 8. Mai 2002.

Belgique :
Avis no 18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain in vitro, Comité consultatif de Bioéthique de Belgique, 2002.

Danemark :
Protection of Human Gametes, Fertilized Ova, Embryos and Fetuses, The Danish Council of Ethics, 1990.

Cloning - Statement from the Danish Council of Ethics, The Danish Council of Ethics, 2002.

Espagne :
Report on Research on Stem Cell, Advisory Committee on Ethics of Scientific and Technical Research, Madrid, 2003.

France :
Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique, N°67, 18 janvier 2001, Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), France, 2001

Grande-Bretagne :
Stem Cell Research, House of Lords, London, 13 February 2002.

Stem cell therapy: the ethical issues, Nuffield Council on Bioethics, London 2000.

Grèce :
Recommendation on the use of stem cells in biomedical research and clinical medicine, National Bioethics Commission, Greece, 2001.

Italie :
Advice of the National Bioethices Committee on the therapeutic use of stem cells, 27 October 2000.

Luxembourg :
Protocole additionnel sur le clonage reproductif, Luxembourg, 1999.

Avis 1/1999 : *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, Luxembourg, Publications du Centre Universitaire, 1999.

Avis 1/2001 : *La procréation médicalement assistée (P.M.A.),* Luxembourg : Publications du Centre Universitaire, 2001.

Avis 1/2002 : *Inventions biotechnologiques et brevets,* Luxembourg : Publications du Centre Universitaire, 2002.

Pays-Bas :
Stem cells for tissue repair ; Research on therapy using somatic and embryonic stem cells, Health Council of the Netherlands, publication no. 2002/09E, The Hague, 2002.

Opinion from The Nordic Committee on Bioethics based on the Workshop « Ethical issues in human stem cell research », 10-11 October, 2000.

Suède :
Statement of opinion on embryonic stem cell research, Swedish National Council on Medical Ethics, Dnr 03/2002, Stockholm 2002.

Suisse :
La recherche sur les cellules souches embryonnaires, Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine, Berne, juin 2002.

Etats-Unis :
Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants, Volume I, Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission Bethesda, Maryland August 2001.

4. Instances supranationales d'éthique

Aspects éthiques des techniques de clonage, Avis n° 9 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies, 28 mai 1997.

Aspects éthiques de la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains dans le contexte du 5ème programme - cadre de recherche, Avis n° 12 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies, 23 novembre 1998.

Aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation, Avis n° 15 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies, 14 novembre 2000, édition révisée de janvier 2001.

Survey on the national regulations in the European Union regarding research on human embryos, Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies, juillet 2002.

L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique, Alexander McCall Smith et Michel Revel (Rapporteurs), Comité international de bioéthique, 2002.

5. Rapports

Rapport relatif à la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines, document de travail des services de la Commission SEC(2003)441, Commission des Communautés européennes, avril 2003.

De la transgenèse animale à la biothérapie chez l'homme, Rapport sur la science et la technologie n°14, Académie des Sciences, Éditions Tec & Doc Lavoisier, Paris, 2003.

6. Arrêts et textes législatifs

Allemagne :
Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz (ESchG) vom 13. Dezember 1990
Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen - StZG (Stammzellgesetz) vom 28. Juni 2002, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2002 Teil I Nr. 42, S. 2277 vom 29. Juni 2002.

Espagne :
Assisted Reproduction Techniques Act, Law 35/1988 of 22 November.

Finlande :
Act on the Medical Use of Human Orgnas and Tissues, issued in Helsinki, February 2, 2001

France :
Les lois de bioéthique de 1994 :
loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain ;
loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Luxembourg :
Loi du 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers.

Pay-Bas :
Act containing rules relating to the use of gametes and embryos (Embryos Act)

Arrêts CJCE du 5 décembre 1967. Bestuur der Sociale Verzekeringsbank contre J. H. van der Vecht (Affaire 19-67) ; du 14 mai 1981. Giuseppe Romano contre Institut national d'assurance maladie-invalidité (Affaire 98/80), du 8 juillet 1992. Doris Knoch contre Bundesanstalt für Arbeit (Affaire C-102/91) du 10 février 2000. Fitzwilliam Executive Search Ltd contre Bestuur van het Landelijk instituut sociale verzekeringen (Affaire C-202/97) ; Arrêt Conseil supérieur des assurances sociales du 29 novembre 2001 CCSS/CREYF'S INTERIM SA.

7. Directives, Conventions, Guidelines :

Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine.

Protocole additionnel à la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, portant interdiction du clonage d'êtres humains, STE n° : 168, Paris, 1998.

ENTR/6416/01, Directive on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, Draft 4, Brussels, Mai 2002.

ENTR/6417/01, Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use, Draft 5.2, Brussels, July 2002.

ENTR/6421/01, Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database), Draft 5.3, Brussels, July 2002.

8. Articles

Testart, Jacques, *Recherches sur l'embryon humain : à justifier et à encadrer*, dans : Le Quotidien du Médecin, N°6679, 02.04.2000.

Jiang et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*, dans : Nature, 418, 41-49, July, 2002.

Solter, D. et Gearhart, J., *Putting stem cells to work*, dans : Science, no 283, 1999, pages 1468-1470.

Annexe II – SCHEDULE 2 of the HFE Act

Activities for which licences may be granted

Licences for treatment

(1) A licence under this paragraph may authorise any of the following in the course of providing treatment services

(a) bringing about the creation of embryos *in vitro*,
(b) keeping embryos,
(c) using gametes,
(d) practices designed to secure that embryos are in a suitable condition to be placed in a woman or to determine whether embryos are suitable for that purpose,
(e) placing any embryo in a woman,
(f) mixing sperm with the egg of a hamster, or other animal specified in directions, for the purpose of testing the fertility or normality of the sperm, but only where anything which forms is destroyed when the test is complete and, in any event, not later than the two cell stage, and
(g) such other practices as may be specified in, or determined in accordance with, regulations.

(2) Subject to the provisions of this Act, a licence under this paragraph may be granted subject to such conditions as may be specified in the licence and may authorise the performance of any of the activities referred to in sub-paragraph (1) above in such manner as may be so specified.

(3) A licence under this paragraph cannot authorise any activity unless it appears to the Authority to be necessary or desirable for the purpose of providing treatment services.

(4) A licence under this paragraph cannot authorise altering the genetic structure of any cell while it forms part of an embryo.

(5) A licence under this paragraph shall be granted for such period not exceeding five years as may be specified in the licence.

Licences for storage

2. (1) A licence under this paragraph or paragraph 1 or 3 of this Schedule may authorise the storage of gametes or embryos or both.

(2) Subject to the provisions of this Act, a licence authorising such storage may be granted subject to such conditions as may be specified in the licence and may authorise storage in such manner as may be so specified.

(3) A licence under this paragraph shall be granted for such period not exceeding five years as may be specified in the licence.

Licences for research

3. (1) A licence under this paragraph may authorise any of the following

a) bringing about the creation of embryos *in vitro*, and

b) keeping or using embryos, for the purposes of a project of research specified in the licence.

(2) A licence under this paragraph cannot authorise any activity unless it appears to the Authority to be necessary or desirable for the purpose of

(a) promoting advances in the treatment of infertility,

(b) increasing knowledge about the causes of congenital disease,

(c) increasing knowledge about the causes of miscarriages,

(d) developing more effective techniques of contraception, or

(e) developing methods for detecting the presence of gene or chromosome abnormalities in embryos before implantation, or for such other purposes as may be specified in regulations.

(3) Purposes may only be so specified with a view to the authorisation of projects of research which increase knowledge about the creation and development of embryos, or about disease, or enable such knowledge to be applied.

(4) A licence under this paragraph cannot authorise altering the genetic structure of any cell while it forms part of an embryo, except in such circumstances (if any) as may be specified in or determined in pursuance of regulations.

(5) A licence under this paragraph may authorise mixing sperm with the egg of a hamster, or other animal specified in directions, for the purpose of developing more effective techniques for determining the fertility or normality of sperm, but only where anything which forms is destroyed when the research is complete and, in any event, not later than the two cell stage.

(6) No licence under this paragraph shall be granted unless the Authority is satisfied that any proposed use of embryos is necessary for the purposes of the research.

(7) Subject to the provisions of this Act, a licence under this paragraph may be granted subject to such conditions as may be specified in the licence.

(8) A licence under this paragraph may authorise the performance of any of the activities referred to in sub-paragraph (1) or (5) above in such manner as may be so specified.

(9) A licence under this paragraph shall be granted for such period not exceeding three years as may be specified in the licence.

General

4. (1) A licence under this Schedule can only authorise activities to be carried on on premises specified in the licence and under the supervision of an individual designated in the licence.

(2) A licence cannot

(a) authorise activities falling within both paragraph 1 and paragraph 3 above,

(b) apply to more than one project of research,

(c) authorise activities to be carried on under the supervision of more than one individual, or

(d) apply to premises in different places.