



HAL
open science

Les chimères du droit : interdire les embryons chimériques

Marie Mesnil

► **To cite this version:**

Marie Mesnil. Les chimères du droit : interdire les embryons chimériques. Revue semestrielle de droit animalier, 2023. hal-04028927

HAL Id: hal-04028927

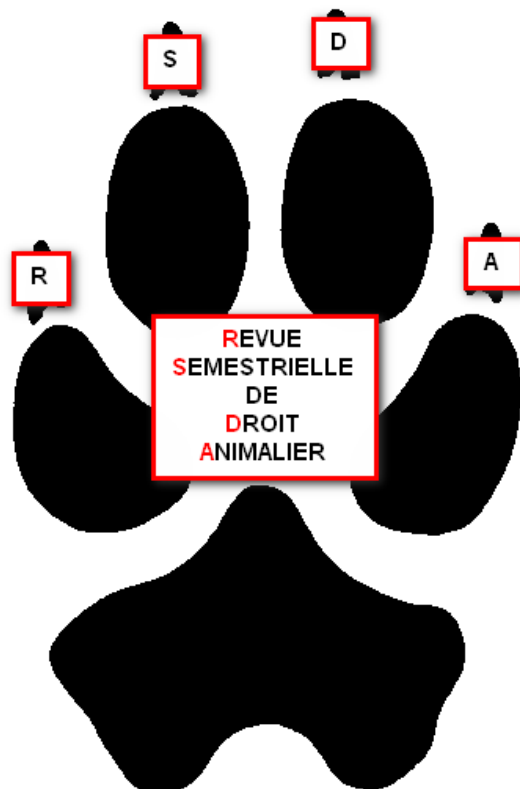
<https://hal.science/hal-04028927>

Submitted on 17 Mar 2023

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

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

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
INSTITUT DE DROIT EUROPÉEN DES DROITS DE L'HOMME



Sous la direction de
JEAN-PIERRE MARGUENAUD
Sous la rédaction en chef de
SONIA DESMOULIN
OLIVIER LE BOT
JACQUES LEROY
NINON MAILLARD
CLAIRE VIAL
Conseillère scientifique **FLORENCE BURGAT**

2/2022

DROIT

Les chimères du droit : interdire les embryons chimériques

Marie MESNIL

*Maîtresse de conférences en droit privé
Université de Rennes 1*

La Chimère est d'abord décrite par Homère : « Celle-ci était née des dieux et non des hommes, lion par devant, dragon par l'arrière, et chèvre par le milieu du corps. Et elle soufflait des flammes violentes »¹. Le nom de cette créature mythologique a ensuite été utilisée, par extension, pour désigner soit un « être ou objet composé de parties disparates », soit une « chose monstrueuse qui inspire l'épouvante »². L'embryon chimérique, en ce qu'il consisterait à constituer des embryons mélangeant plusieurs espèces, humaines et animales, répond à ces deux éléments de définition : un embryon constitué de parties disparates, humaines et animales, ne constitue-t-il pas une chose monstrueuse qui inspire l'épouvante ? La constitution d'embryons chimériques à des fins de recherches renvoie, de manière plus générale, à la question du statut des personnes humaines, des embryons et des animaux et des frontières existantes entre ces catégories.

Depuis les premières lois de bioéthique de 1994, le régime juridique de la recherche sur les embryons n'a eu de cesse d'être assoupli³. À l'occasion de la troisième révision des lois de bioéthique, plusieurs évolutions interviennent en ce sens⁴. D'abord, deux régimes juridiques différents sont mis en place par la loi du 2 août 2021, le premier d'autorisation préalable continue à s'appliquer aux protocoles de recherche portant sur l'embryon humain tandis qu'il est mis en place un régime déclaratif auprès de l'Agence de la

¹ Homère, *L'Illiade*, Édition du groupe « Ebooks libres et gratuits », oct. 2004, p. 103.

² TFLI, entrée « chimère ».

³ Marie Mesnil, « L'embryon, l'alpha et l'oméga de la recherche », *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie*, 2017, numéro spécial, n°15, pp. 8-14.

⁴ Marie Mesnil, « Les recherches sur l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules pluripotentes induites : un encadrement en pleine évolution », *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie*, 2020, n°25, pp. 77-83 ; Danièle Cristol, « L'embryon dans la loi de bioéthique », *RDSS*, 2021, p. 778 ; Guillaume Rousset, « La libéralisation continue du régime juridique des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches », *Droit de la famille*, octobre 2021, dossier 25.

Dossier thématique « Les frontières de l'animalité »

biomédecine (ABM) pour les protocoles de recherches portant sur les cellules souches embryonnaires. En outre, l'ensemble de ces recherches peut désormais être mené non seulement à des fins médicales, mais aussi en vue d'« améliorer la connaissance de la biologie humaine ». Par ailleurs, certaines recherches réalisées sur les cellules souches pluripotentes induites sont encadrées en fonction de leur finalité. Enfin, l'interdiction de créer des embryons chimériques ou transgéniques a été supprimée.

Cette interdiction avait été ajoutée par le biais d'un amendement sénatorial lors de la première lecture de la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, à la suite d'une suggestion de l'Académie nationale de médecine. Toutefois, l'imprécision des notions d'« embryons transgéniques » et d'« embryons chimériques » posait difficulté, notamment du fait des avancées remarquables de la biologie du développement et de la génétique. L'ABM, chargée d'autoriser et de contrôler les protocoles de recherches sur les embryons et cellules souches embryonnaires, a ainsi fait part de ses interrogations sur l'interprétation de ces notions : « pour des raisons tant éthiques que de sécurité juridique, il conviendrait de clarifier ce que recouvrent ces notions et ce que le législateur entend prohiber »⁵.

Pour savoir ce que le législateur a entendu prohiber, il est possible de se référer aux travaux préparatoires de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. Les embryons transgéniques ont pu être définis dans le rapport rendu par la commission spéciale relative à la bioéthique lors de la deuxième lecture du texte à l'Assemblée nationale comme « des embryons dans le génome desquels une ou plusieurs séquences d'ADN exogène, c'est-à-dire n'appartenant pas à l'embryon lui-même, ont été ajoutées. Cette – ou ces séquences – d'ADN exogène peuvent être d'origine humaine ou animale. Dans tous les cas, il y a modification du patrimoine génétique de l'embryon, puisque l'ADN de celui-ci a été modifié »⁶. Toutes les modifications du génome ne consistent toutefois pas à introduire une séquences d'ADN au sein du génome ; ce qui posait difficulté quant à la cohérence de l'interdiction.

Selon la commission spéciale, « on désigne par le terme chimères des organismes contenant des cellules d'origine différente, mais sans mélange des matériels génétiques. Cette catégorie recouvre en fait deux réalités différentes : 1°) les embryons auxquels ont été rajoutés, à des stades très précoces, quelques cellules pluripotentes d'origine externe - On va alors

⁵ Agence de la biomédecine, *Rapport sur l'application de la loi de bioéthique*, janvier 2018, p. 57.

⁶ Jean Leonetti, *Rapport fait au nom de la commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique*, Assemblée Nationale, Rapport n° 3403, 11 mai 2011, p. 113.

avoir un embryon animal par exemple dans lequel des cellules humaines vont se développer ; 2°) les cybrides, qui sont des embryons créés en introduisant le noyau d'une cellule somatique humaine dans un ovocyte animal, un choc chimique ou électrique déclenchant ensuite le développement embryonnaire sans fécondation (développement parthénogénétique) »⁷.

Aussi, l'embryon chimérique peut être défini, plus simplement, comme un embryon qui contient des cellules d'origines différentes (notamment d'espèces différentes) mais sans que les matériels génétiques ne soient mélangés ou modifiés.

L'article L. 2151-2 alinéa 2 du Code de la santé publique disposait, entre le 8 juillet 2011 et le 1er août 2021, que « la création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite ». L'article 23 de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique a modifié cet article, dont l'alinéa 2 dispose dorénavant que seule « la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces est interdite ». Il s'agit alors de s'interroger sur le sens et la portée de cette modification, qui a été validée par le Conseil constitutionnel : quels sont les embryons chimériques qu'il est dorénavant permis de créer et dans quelles conditions ces recherches peuvent-elles être réalisées ?

La présente étude ne porte que sur les embryons chimériques, en ce qu'ils posent la question des frontières entre les espèces et en particulier entre l'humain et l'animal. Il s'agit alors de revenir sur la notion d'embryon chimérique afin d'éclaircir le champ des possibles, d'un point de vue juridique et scientifique (I), avant d'analyser le cadre juridique dans lequel ces recherches peuvent être réalisées (II).

I. La création d'embryons chimériques : une interdiction partiellement remise en cause

L'interdiction posée à l'article L. 2151-2 alinéa 2 du Code de la santé publique visait la création d'embryon transgénique et la création d'embryon chimérique. Si la première interdiction a entièrement disparue, la seconde est désormais plus restreinte : il a en effet été procédé à une distinction entre les embryons chimériques de manière à ce que certaines recherches puissent être envisagées (A), répondant ainsi à des enjeux scientifiques, juridiques et éthiques (B).

⁷ Jean Leonetti, *op. cit.*, pp. 113-114.

A. De la distinction faite entre les embryons chimériques

L'article 23 de la loi du 2 août 2021 précise l'interdiction de la création d'embryon chimérique : pour cela, le législateur distingue parmi les embryons chimériques, ceux dont la création est interdite et réprimée (1) de ceux dont la création est permise (2).

1. L'interdiction, renforcée, de modifier « un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces »

L'article L. 2151-2 alinéa 2 du Code de la santé publique en précisant exactement le champ de l'interdiction conduit à rendre celle-ci plus effective.

En effet, jusqu'à présent, l'interdiction générale de créer des embryons transgéniques ou chimériques posait des difficultés d'interprétation dans la mesure où chacune de ces deux notions recouvrent des pratiques scientifiques variées. Si l'on prend l'exemple des embryons transgéniques, seules les recherches réalisées sur des embryons humains qui procédaient à l'ajout d'un ADN exogène étaient interdites. Les autres types de modification du génome, par suppression ou déplacement d'une séquence d'ADN, pouvaient quant à elles être envisagées dans la mesure où les embryons ainsi créés ne sont pas à strictement parler qualifiables de « transgéniques ». Toutes les modifications du génome posent pourtant les mêmes difficultés, en particulier au regard de leur possible transmission à la descendance. En ce sens, le Conseil d'Etat a recommandé « soit d'interdire la technique dans son ensemble, soit de l'autoriser, mais de ne pas maintenir cette situation asymétrique qui ne repose sur aucune logique cohérente »⁸.

De manière plus générale, l'ABM a souligné l'insécurité juridique qui résultait de l'imprécision de ces notions d'embryon transgénique et d'embryon chimérique⁹. Désormais, seule la « modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces est interdite ». Cette interdiction, strictement définie, permet au droit pénal de la bioéthique de trouver à s'appliquer.

Comme le souligne, Grégoire Loiseau, « l'interdit apparaît renforcé puisque sa transgression, qui n'était pas jusqu'à présent sanctionnée pénalement, le devient »¹⁰. En effet, l'article 511-19 du Code pénal puni de sept ans

⁸ Conseil d'Etat, *Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ?*, 28 juin 2018, p. 23.

⁹ Agence de la biomédecine, *op. cit.*, p. 57

¹⁰ Grégoire Loiseau, « Les chimères: un pacte avec le diable », *JCP*, 2021, p. 974.

d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende, le fait de procéder à une étude ou une recherche sur l'embryon humain sans se conformer aux prescriptions législatives et réglementaires. Du fait de l'interdiction posée à l'article L. 2151-2 du Code de la santé publique, la création d'un embryon chimérique aurait déjà dû pouvoir faire l'objet d'une sanction pénale. Toutefois, l'absence de définition claire de l'embryon chimérique pouvait faire douter de la capacité du droit pénal, d'interprétation stricte, à sanctionner ce manquement. Le principe de la légalité des délits et des peines, inscrit à l'article 8 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen, aurait certainement pu être invoqué pour contester la constitutionnalité de ces dispositions législatives à l'occasion d'un litige les mettant en œuvre

Les dispositions de l'article 511-19 du Code pénal visent tous les manquements aux prescriptions législatives et réglementaires relatives à la recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. Aucune incrimination spécifique n'est prévue concernant la création d'embryons chimériques par adjonction au sein d'un embryon humain de cellules provenant d'autres espèces. Le législateur n'a pas prévu de sanctions plus importantes pour ce type de manquements qui pourraient pourtant être considérés comme des transgressions plus graves que le non-respect des autres règles relatives aux recherches sur les embryons : il s'agit en effet d'utiliser un embryon humain pour y développer des cellules d'origine animale.

En limitant l'interdit à la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces, celui-ci devient plus effectif : sa violation pourrait désormais donner lieu à une sanction pénale.

2. L'autorisation, incidente, de créer toutes les autres formes d'embryon chimérique

La réécriture de l'article L. 2151-2 alinéa 2 du Code de la santé publique rend possible, par voie incidente, la création d'embryons transgéniques et de certaines formes d'embryons chimériques.

Il est ainsi possible de mettre en œuvre les techniques d'édition du génome telles que CRISPR-Cas9 sur des embryons surnuméraires¹¹ : ces embryons

¹¹ Marie Mesnil, « L'édition du génome germlinal : de la recherche fondamentale sur les embryons au transhumanisme », *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie*, 2019, n°22, pp. 36-44.

modifiés génétiquement doivent toutefois être détruits au bout de 14 jours et ne peuvent être destinés à être transférés à des fins de gestation¹².

Quant aux embryons chimériques qui peuvent désormais être créés, ce sont, en négatif, tous ceux qui ne résultent pas de l'adjonction de cellules provenant d'autres espèces au sein d'embryons humains. Il s'agit alors d'envisager la création d'embryons chimériques par adjonction de cellules humaines au sein d'embryons d'animaux. Les cellules humaines qu'il s'agit d'insérer au sein d'un embryon animal peuvent être de deux types différents, soit des cellules souches embryonnaires humaines, soit des cellules souches pluripotentes induites humaines.

Ces deux types de cellules présentent un intérêt particulier en ce qu'elles sont capables de pluripotence. Les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) se forment dans l'embryon humain au stade du blastocyste, entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour du développement de l'embryon après fécondation *in vitro*, et présentent deux propriétés majeures : l'auto-renouvellement, c'est-à-dire la capacité, par le biais de la division cellulaire, de créer des cellules semblables à la cellule mère et la pluripotence, c'est-à-dire la capacité à se différencier en n'importe quel type de cellules souches, puis en toutes les sortes de cellules spécialisées. Du fait de ces deux propriétés, les CSEh peuvent régénérer tout le corps humain tandis que les cellules souches de chaque organe ne peuvent régénérer que les cellules de celui-ci. Elles suscitent de grands espoirs en termes de thérapie cellulaire, de médecine régénérative¹³ voire d'amélioration des capacités humaines et de transhumanisme.

Les cellules souches embryonnaires présentent un intérêt particulier pour la recherche du fait de leur pluripotence. Comme elles proviennent toutefois d'un embryon humain, elles sont soumises à un régime juridique particulier : d'abord, celui sur les recherches sur les embryons humains et depuis la loi du 2 août 2021, celui sur les recherches sur les cellules souches embryonnaires. En effet, les lignées de cellules souches embryonnaires, une fois qu'elles sont constituées, ne remettent plus en cause l'intégrité de l'embryon dont elles sont issues et existent par elles-mêmes.

Les cellules pluripotentes induites (IPS) présentent une partie des propriétés des cellules souches embryonnaires, sans provenir d'un embryon. En effet, il

¹² Art. L. 2141-3-1 du Code de la santé publique et art. 16-4 du Code civil.

¹³ Voir not. sur ces deux sujets, Axel Kahn, « Cellules souches et médecine régénératrice. Réalités, promesses et lobbies », *Études*, 4/2006, Tome 404, pp. 474-486.

s'agit de cellules différenciées ou matures qui ont été reprogrammées pour retrouver leur pluripotence et ainsi présenter le même potentiel que des cellules souches embryonnaires. Outre le fait de ne pas provenir d'un embryon humain, l'intérêt des cellules IPS renvoie à la médecine personnalisée : en effet, les cellules ou tissus dérivés à partir des cellules IPS ne seront pas détectés par le système immunitaire de la personne dont elles sont issues. La loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique fait entrer, pour la première fois, les cellules IPS dans le Code de la santé publique. Désormais, l'article L. 2151-7 I du Code de la santé publique prévoit qu' « on entend par cellules souches pluripotentes induites des cellules qui ne proviennent pas d'un embryon et qui sont capables de se multiplier indéfiniment ainsi que de se différencier en tous les types de cellules qui composent l'organisme ».

Les CSEh et les cellules IPS peuvent déjà être utilisées au sein d'animaux adultes. Il s'agit par exemple des recherches visant à insérer des CSEh au sein d'un cerveau animal, la souris par exemple, afin d'en étudier ensuite le développement et la différenciation en neurones¹⁴. De telles recherches pourraient trouver des applications contre les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Elles posent toutefois la question au regard de la frontière homme-animal mais surtout si elles conduisaient à permettre à un animal d'avoir des capacités cognitives et un niveau de conscience semblable à ceux des humains.

Il est désormais possible d'utiliser ces CSEh ou cellules IPS humains au sein d'un embryon animal, conduisant à créer des embryons chimériques, à condition de respecter les régimes juridiques propres à ces deux types de cellules. Avant de présenter l'encadrement particulier dont font l'objet les cellules IPS et les cellules souches embryonnaires humaines, il s'agit de considérer les questions soulevées par la fin de l'interdiction de créer des embryons chimériques.

B. Des enjeux autour de cette distinction

La levée de l'interdiction de la création d'embryon transgénique ou d'embryon chimérique s'inscrit dans un ensemble de dispositions, plus générales, qui visent à assouplir le régime juridique des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Il s'agit alors de trouver un équilibre entre la liberté de la recherche et le droit à la protection de la santé d'un côté et le respect du principe de dignité de l'autre (1). La création de

¹⁴ Kendall Powell, « Hybrid brains: the ethics of transplanting human neurons into animals. Transplanting human cells into animal brains brings insights into development and disease along with new ethical questions », *Nature*, Vol 608, 4 août 2022, pp. 22-25.

Dossier thématique « Les frontières de l'animalité »

certaines formes d'embryon transgénique pose, en outre, des questions spécifiques, tenant aux différences entre l'humain et l'animal (2).

1. La recherche d'un équilibre entre la liberté de la recherche en santé et le respect de la dignité

Le titre IV de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique est intitulé « Soutenir une recherche libre et responsable au service de la santé humain ». Comme cela ressort nettement de l'étude d'impact, le projet de loi vise à « supprimer les contraintes infondées qui pèsent sur la recherche recourant à certaines cellules, en maintenant un encadrement renouvelé adapté à l'état de la science ».

Du côté de la liberté de la recherche, il s'agit ainsi de permettre aux scientifiques français de réaliser des recherches sur des embryons humains, en modifiant leur génome, ou sur des embryons non-humains en y ajoutant des cellules humaines. Concernant le second type de recherches qui conduisent à créer des embryons chimériques, elles présentent plusieurs intérêts. Dans un premier temps, l'ajout de cellules IPS dans des embryons animaux permet de vérifier la pluripotence de ces cellules. Il s'agit d'un test de référence, utilisant un embryon animal, pour contrôler les caractéristiques des cellules IPS humaines. Dans un second temps, l'ajout de cellule souches embryonnaires ou de cellules IPS dans des embryons animaux permet de développer des connaissances en biologie du développement. Autrement dit, il s'agit de recourir à des embryons d'animaux à des fins expérimentales : une telle perspective est possible car l'animal présente, biologiquement, assez de similitudes avec l'humain tout en étant considéré, d'un point de vue juridique, comme ne devant pas faire l'objet d'une protection comparable.

D'autres applications sont également envisageables à plus ou moins long terme. Il serait ainsi possible de mieux comprendre le fonctionnement des cellules souches et d'utiliser celles-ci à des fins régénératives, pour réparer des organes lésés. Il serait également possible d'essayer de produire des organes humains, à partir des cellules pluripotentes humaines insérées au sein d'un animal relativement gros¹⁵. Ces animaux dotés d'organes humains constitueraient une source potentielle de greffons -même si celle-ci reste « encore très hypothétique »¹⁶. De tels horizons conduiraient à élever des

¹⁵ Rodolphe Bourret, Eric Martinez, François Violla, Chloé Giquel, Aurélie Thonnat-Marin, John De Vos, « Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs », *Stem Cell Res Ther.*, 2016, Jun 29, 7(1), p. 87.

¹⁶ Conseil d'État, *op. cit.*, p. 186.

animaux et à les abattre dans le but, non pas de les manger, mais de récupérer leurs organes pour réaliser des transplantations.

À ces perspectives de recherche s'opposent d'autres considérations tenant principalement à la manière d'appréhender l'embryon humain. La qualification juridique de l'embryon fait débat. L'article 16 du Code civil énonce, en reprenant à quelques modifications près l'article 1^{er} de la loi Veil du 17 janvier 1975, que « La loi (...) garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie ». Pour le Conseil constitutionnel, en 1994, le législateur, en n'assurant pas la conservation, en toutes circonstances, des embryons surnuméraires, a estimé que ce principe législatif ne s'appliquait pas aux embryons *in vitro*¹⁷.

Les 80 députés à l'origine de la saisine du Conseil constitutionnel ont soulevé l'inconstitutionnalité de l'article 23 de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique en ce qu'il supprime l'interdiction de créer des embryons transgéniques ou des embryons chimériques. Concernant les embryons chimériques, les députés font valoir une atteinte à « la distinction entre les espèces qui serait un principe fondateur de toute situation juridique », sans rattacher ce principe à un quelconque texte à valeur constitutionnelle. Ils invoquent par ailleurs l'objectif à valeur constitutionnelle de la protection de l'environnement, patrimoine commun des humains, la diversité biologique, le principe de précaution, le respect de l'intégrité de l'espèce humaine ainsi que le principe de sauvegarde de la dignité de la personne humaine.

Le Conseil constitutionnel ne répond pas, dans le détail, à ces arguments et déclare les dispositions conformes à la Constitution. En premier lieu, il rappelle que « les dispositions contestées ne permettent la création d'embryons transgéniques que dans le cadre de recherches sur l'embryon entourées de garanties effectives »¹⁸. En second lieu, il précise que « les dispositions contestées, qui portent uniquement sur la recherche sur l'embryon humain, n'ont pas pour objet de modifier le régime juridique applicable à l'insertion de cellules humaines dans un embryon animal, qui est par ailleurs défini par les articles 20 et 21 de la loi déferée »¹⁹. Autrement dit, les parlementaires auraient dû remettre en cause la constitutionnalité des dispositions de la loi qui encadrent l'usage des CESH et des cellules IPS au sein d'embryons d'animaux.

Pour Grégoire Loiseau, « le Conseil constitutionnel, comme trop souvent, a éludé la discussion et, dans l'incapacité manifeste d'argumenter, a assené que

¹⁷ Conseil constitutionnel, Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, cons. 9.

¹⁸ Conseil constitutionnel, Décision n° 2021-821 DC du 29 juillet 2021, cons. 33.

¹⁹ Conseil constitutionnel, Décision n° 2021-821 DC du 29 juillet 2021, cons. 34.

Dossier thématique « Les frontières de l'animalité »

les griefs devaient être écartés. Seulement, validé sur le terrain constitutionnel, le repositionnement du législateur n'a que l'assurance du positivisme juridique »²⁰. Les craintes exprimées par les députés à l'origine de la saisine du conseil constitutionnel trouvent un certain écho en doctrine, en particulier en ce qui concerne l'atteinte à la distinction entre l'homme et l'animal.

2. La recherche du maintien des frontières et de la hiérarchie entre l'humain et l'animal

La perspective de faire naître des animaux chimériques dans le but de réaliser des xénogreffes interroge : pour le CCNE, il convient de prendre en compte le risque « que les cellules humaines se développent et induisent certaines caractéristiques humaines (morphologiques, neurologiques) »²¹.

Quant au Conseil d'Etat, il souligne trois risques « se rattachant tous à la transgression des frontières entre l'Homme et l'animal, à savoir : le risque de susciter une nouvelle zoonose (ie. une infection ou infestation qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa) ; le risque de représentation humaine chez l'animal (si ce dernier acquérait des aspects visibles ou des attributs propres à l'humain) ; - le risque de conscience humaine chez l'animal (si l'injection de cellules pluripotentes humaines produisait des résultats collatéraux induisant des modifications chez l'animal dans le sens d'une conscience ayant des caractéristiques humaines) »²².

La question de la transgression de la frontière entre les espèces, entre l'humain et l'animal, a suscité de vives réactions en doctrine -qui font écho aux arguments avancés par les parlementaires devant le Conseil constitutionnel.

Pour Grégoire Loiseau, « c'est l'intégrité de l'espèce humaine que l'on menace, à terme, en rendant possible l'insertion de cellules humaines dans un embryon animal avec le risque que la chimère animale développe des caractéristiques humaines »²³. Il désigne cette évolution du droit comme un « pacte avec le diable » et la qualifie d'amorale²⁴. Pour lui, le fait d'« interdire à titre principal la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces et permettre, de manière

²⁰ Grégoire Loiseau, *op. cit.*, p. 974.

²¹ Comité consultatif national d'éthique, *Contribution à la révision des lois de bioéthique 2018-2019*, avis n° 129, 18 sept. 2018, p. 57.

²² Conseil d'Etat, *op. cit.*, p.186.

²³ Grégoire Loiseau, *op. cit.*, p. 974.

²⁴ *Ibid.*

accessoire, la modification d'un embryon animal par adjonction de cellules humaines ne préserve pas l'essentiel du tabou. On ne transige pas avec les interdits qui s'y rapportent »²⁵. Il est bien question de préserver la distinction fondamentale entre les humains, d'un côté et les animaux, de l'autre.

Pour Pierre Egea, la difficulté ne tient pas aux mélanges des cellules, humaines et animales, au sein d'un même organisme, mais au fait que l'embryon hôte puisse être un embryon humain²⁶. Selon lui, en maintenant cet interdit, « la barrière entre les espèces est ainsi symboliquement préservée »²⁷. Autrement dit, ce n'est pas tant la frontière entre les espèces qui est importante mais le respect de la hiérarchie entre les espèces : l'embryon humain ne servira pas de modèle de développement embryonnaire pour d'autres espèces. En revanche, les embryons animaux vont pouvoir servir à étudier la biologie du développement de l'humain.

En procédant à une distinction entre les embryons chimériques constitués à partir d'un embryon humain et ceux constitués à partir d'un embryon animal, le législateur permet de nouvelles perspectives de recherche dans un cadre juridique renouvelé.

II. La création d'embryon chimérique : une recomposition des règles de droit applicables

Par définition, l'embryon chimérique est composé de cellules provenant d'espèces différentes. Le chimérisme de l'embryon le soumet à une dualité de régime : les cellules humaines ajoutées (A) à l'embryon animal (B) ne relèvent pas des mêmes dispositions juridiques.

A. L'encadrement de l'usage des cellules d'origine humaine

Les cellules humaines ajoutées dans l'embryon animal sont soit des CSEh soit des cellules IPS. La loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique a mis en place deux régimes juridiques spécifiques à ce type de cellules, qui se distinguent du régime juridique des recherches sur l'embryon humain.

1. La constitution d'un embryon chimérique à partir de cellules souches embryonnaires humaines

²⁵ *Ibid.*

²⁶ Pierre Egea, « La condition embryonnaire. À propos des dispositions relatives aux recherches sur l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules souches pluripotentes induites », *AJDA*, 2021, p. 1866.

²⁷ *Ibid.*

Dossier thématique « Les frontières de l'animalité »

Les CSEh sont soumises, avec la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique, à un nouveau régime juridique déclaratif, distinct du régime juridique des recherches sur les embryons humains.

Selon l'article L. 2151-6 du Code de la santé publique, modifié par l'article 20 de la loi de bioéthique, « les protocoles de recherche conduits sur les cellules souches embryonnaires sont soumis à déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine préalablement à leur mise en œuvre ». Les CSEh peuvent être dérivées d'embryons, dans le cadre d'un protocole de recherche sur l'embryon autorisé par l'ABM en application de l'article L. 2151-5 ou être importées, à la suite d'une autorisation délivrée par l'ABM en application de l'article L. 2151-8 du Code de la santé publique.

Le protocole de recherche doit être déclaré auprès de l'ABM qui peut s'opposer à sa mise en œuvre. L'opposition du directeur général de l'ABM est justifiée par le fait que le protocole de recherches ne respecte pas les conditions cumulatives suivantes :

- la recherche fondamentale ou appliquée ne s'inscrit pas dans une finalité médicale ou ne vise pas à améliorer la connaissance de la biologie humaine,
- la pertinence scientifique de la recherche n'est pas établie,
- le protocole ou ses conditions de mise en œuvre ne respectent pas les principes fondamentaux énoncés aux articles 16 à 16-8 du Code civil ou les principes éthiques énoncés au présent titre et au titre Ier du livre II de la première partie du présent code
- les cellules souches embryonnaires n'ont pas été obtenues en respectant les conditions précitées.

« À défaut d'opposition du directeur général de l'agence dans un délai de deux mois à compter de la date à laquelle le dossier est complet, la réalisation du protocole de recherche peut débuter »²⁸.

Certains protocoles de recherche, ayant pour objet la différenciation des CSEh en gamètes, l'obtention de modèles de développement embryonnaire in vitro ou l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle, font en outre l'objet d'une consultation pour avis du conseil d'orientation de l'ABM. Le délai d'opposition est, dans ces cas, porté à quatre mois.

²⁸ Art. R. 2151-12-3 du Code de la santé publique.

Un encadrement étroit est également prévu par la loi du 2 août 2021 pour certaines recherches réalisées avec des cellules IPS.

2. La constitution d'un embryon chimérique à partir de cellules IPS

Jusqu'à présent les recherches sur les cellules IPS ne faisaient pas l'objet des dispositions juridiques propres aux recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. En effet, l'encadrement spécifique de ces recherches était justifié par l'origine des cellules, provenant de l'embryon humain, davantage que par leurs propriétés biologiques. Désormais, une attention particulière est portée à leur pluripotence en ce qu'elle peut conduire à « la différenciation de ces cellules en gamètes, l'obtention de modèles de développement embryonnaire *in vitro* ou l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle »²⁹.

Les recherches à partir de cellules IPS étaient déjà soumises aux dispositions de l'article L. 1243-3 du Code de la santé publique relatif à « la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés » et à celles de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique relatif aux recherches impliquant la personne humaine. Elles sont désormais, lorsqu'elles ont pour objet « la différenciation de ces cellules en gamètes, l'obtention de modèles de développement embryonnaire *in vitro* ou l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle »³⁰, également soumises à une déclaration auprès de l'ABM préalablement à leur mise en œuvre.

Le directeur général de l'ABM s'opposera à la mise en œuvre du protocole de recherches, « si le protocole ou ses conditions de mise en œuvre ne respectent pas les principes fondamentaux énoncés aux articles 16 à 16-8 du Code civil, les principes éthiques énoncés au présent titre et ceux énoncés au titre Ier du livre II de la première partie du présent code »³¹.

La décision est à nouveau prise après avis public du conseil d'orientation de l'agence. Le délai au terme duquel la réalisation du protocole de recherche peut débuter, à défaut d'opposition du directeur général de l'agence, est fixé à quatre mois à compter de la date à laquelle le dossier est complet³².

²⁹ Art. L. 2151-7 du Code de la santé publique.

³⁰ Art. L. 2151-7 du Code de la santé publique.

³¹ Art. L. 2151-7 du Code de la santé publique.

³² Art. R. 2151-12-7 du Code de la santé publique.

Comme le souligne Anne-Marie Leroyer, une question prioritaire de constitutionnalité pourrait être posée sur les dispositions des articles L. 2151-6 et -7 du Code de la santé publique applicables aux recherches sur les embryons chimériques dans la mesure où les articles 20 et 21 de la loi de bioéthique, qui les modifient, n'ont pas fait l'objet du contrôle de constitutionnalité *a priori*³³.

En dehors de l'encadrement spécifiques aux cellules utilisées, les embryons chimériques ainsi obtenus ne peuvent pas être qualifiés d'embryons humains. Aussi, comme le remarque Anne-Marie Leroyer, « la réponse pourrait bien venir non pas de la référence à la dignité de la personne humaine ou à l'intégrité du genre humain, mais plus simplement de la protection des animaux »³⁴.

B. L'encadrement du développement des embryons ainsi constitués

Les embryons chimériques qui peuvent être créés sont des embryons d'animaux dans lesquels des cellules humaines sont insérées. Ces quelques cellules humaines ne changent pas la nature de l'embryon ainsi constitué, qui bien que chimérique, reste un embryon animal. Aussi, les dispositions relatives aux embryons humains ne sont pas applicables (1) alors que les dispositions relatives aux animaux trouvent à s'appliquer (2).

1. Exclusion de l'application des règles relatives à la recherche sur les embryons humains

L'intérêt de créer des embryons chimériques par adjonction de cellules humaines au sein d'embryons d'animaux est de pouvoir réaliser des recherches qui échappent aux restrictions qui touchent celles portant sur les embryons humains.

Les embryons humains sur lesquels des recherches peuvent être réalisés ne peuvent être que des embryons surnuméraires, conçus pour réaliser un projet parental par assistance médicale à la procréation.

Il existe en effet une interdiction générale de créer des embryons uniquement à des fins de recherche. En ce sens, l'article L. 2151-2 alinéa 1er du Code de la santé publique disposait que « la conception in vitro d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche est

³³ Anne-Marie Leroyer, « Le Conseil constitutionnel et l'embryon humain », *RTD Civ.*, 2021, p. 86.

³⁴ *Ibid.*

interdite ». À l’occasion de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique, il a été explicitement rajouté que c’est bien « la conception *in vitro* d’embryon humain par fusion de gamètes » à des fins de recherche qui est interdite. Autrement dit, seule la rencontre des gamètes humains, ovocytes et spermatozoïdes, permet de donner lieu à la qualification d’embryon humain. Les artefacts embryonnaires qui peuvent être créés par l’agrégation de cellules souches embryonnaires ne sont pas visés par l’interdiction.

Ces restrictions empêchent les scientifiques d’étudier le développement embryonnaire avant le stade de congélation des embryons surnuméraires : or ces derniers sont congelés au stade de la morula, à 16 cellules, ou du blastocyste, à 64 cellules³⁵.

Par ailleurs, les recherches réalisées sur les embryons humains doivent être autorisées par l’Agence de la biomédecine. Pour cela, quatre conditions cumulatives doivent être remplies :

- « 1° La pertinence scientifique de la recherche est établie ;
- 2° La recherche, fondamentale ou appliquée, s’inscrit dans une finalité médicale ou vise à améliorer la connaissance de la biologie humaine ;
- 3° En l’état des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans recourir à des embryons humains ;
- 4° Le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes fondamentaux énoncés aux articles 16 à 16-8 du Code civil, les principes éthiques énoncés au présent titre et ceux énoncés au titre Ier du livre II de la première partie du présent code »³⁶.

La condition tenant à la subsidiarité n’est pas toujours évidente à démontrer. En tout état de cause, les embryons chimériques -tout comme les pseudos-embryons que constituent les blastoïdes- permettent de créer des modèles expérimentaux, alternatifs aux embryons surnuméraires pour étudier le développement embryonnaire humain³⁷.

Enfin, deux interdictions supplémentaires viennent limiter les recherches sur la biologie du développement réalisées à partir d’embryons humains : d’une part, l’interdiction de cultiver un embryon *in vitro* au-delà d’un certain délai,

³⁵ Pierre Savatier, Laurent David, John De Vos, Frank Yates, Shahragim Tajbakhsh, Cécile Martinant, « Des embryons chimères et des pseudos-embryons comme alternatives pour la recherche sur l’embryon humain », *Médecine/Sciences*, 2021, n°37, pp. 799-801.

³⁶ Art. L. 2151-5 du Code de la santé publique.

³⁷ Pierre Savatier, Laurent David, John De Vos, Frank Yates, Shahragim Tajbakhsh, Cécile Martinant, *op. cit.*

fixé explicitement par la loi du 2 août 2021, à 14 jours et d'autre part, l'interdiction d'implanter un embryon sur lequel des recherches a été réalisées à des fins de gestation. En effet, l'article L. 2151-5 IV du Code de la santé publique dispose que « les embryons sur lesquels une recherche a été conduite en application du présent article ne peuvent être transférés à des fins de gestation. Il est mis fin à leur développement *in vitro* au plus tard le quatorzième jour qui suit leur constitution ». Ces dispositions ne trouvent pas à s'appliquer aux embryons chimériques créés par adjonction de cellules humaines au sein d'un embryon d'animal.

Le développement des embryons chimériques créés par adjonction de CSEh ou de cellules IPS au sein d'un embryon animal est ensuite soumis, en dehors des dispositions spécifiques prévues aux articles L. 2151-6 et -7 du Code de la santé publique, à la législation relative aux recherches sur les animaux.

2. Application des règles relatives à la recherche sur les animaux

En ce sens, Anne-Marie Leroyer se demande si les véritables questions éthiques posées par les embryons chimériques qui peuvent dorénavant être créés ne portent pas sur « la nécessaire protection des animaux contre leur utilisation à des fins de recherches même thérapeutiques »³⁸.

En effet, les embryons chimériques pourront être constitués à partir d'embryon d'animaux, cultivés *in vitro* sans limite et même être transférés chez la femelle à des fins de gestation. C'est d'ailleurs dans cette dernière hypothèse, celle d'un transfert chez la femelle à des fins de gestation que l'ABM exerce un contrôle particulier : pour les protocoles de recherches dans lesquels des embryons chimériques sont constitués à partir de CSEh, le contrôle de la déclaration des recherches est renforcé tandis que pour les protocoles de recherche visant la création d'embryons chimériques constitués à partir de cellules IPS sont, dans cette hypothèse, soumis à déclaration préalable.

Ces embryons chimériques pourront ainsi donner lieu à la naissance d'animaux chimériques, constitués dans le cadre de procédures expérimentales régies par le décret n°2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

Ces dispositions, introduites dans le Code rural et de la pêche maritime, portent une attention particulière aux souffrances des animaux sur lesquels des recherches sont effectuées. Pour les animaux chimériques, des

³⁸ Anne-Marie Leroyer, *op. cit.*, p. 86.

souffrances pourraient résulter du développement de ces cellules, tissus et organes humains au sein de leur organisme.

Il est en particulier prévu que « le choix des méthodes utilisées dans les procédures expérimentales doit permettre d'utiliser le moins d'animaux possible pour atteindre les objectifs du projet. Il est de plus guidé par le souci de sélectionner les procédures expérimentales qui :

- a) Sont les plus susceptibles de fournir des résultats satisfaisants ;
- b) Satisfont le mieux aux exigences suivantes :
 - utiliser les animaux des espèces les moins susceptibles de ressentir de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou de subir des dommages durables dans les conditions de la procédure expérimentale ;
 - causer le moins possible de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommages durables »³⁹.

Dans le cas des animaux chimériques, il s'agira de prendre en considération ces éléments tout en envisageant la distance phylogénétique entre les espèces. Il apparaît en effet que les cellules humaines ont plus de chances de se développer dans des espèces plus proches de l'homme, comme le macaque⁴⁰, plutôt que chez la souris⁴¹.

Ces recherches pourraient en outre donner lieu à des brevets. En effet, le Code de la propriété intellectuelle ne permet pas de breveter des « procédés essentiellement biologiques [comme le croisement ou la sélection] pour l'obtention des végétaux et des animaux », ni « les procédés de modification de l'identité génétique des animaux de nature à provoquer chez eux des souffrances sans utilité médicale substantielle pour l'homme ou l'animal, ainsi que les animaux issus de tels procédés »⁴². *A contrario*, les procédés qui permettraient de constituer des embryons chimériques et des animaux chimériques, tant qu'ils ne provoquent pas de souffrances sans utilité médicale substantielle pour l'homme ou l'animal, pourraient faire l'objet de droits de propriété intellectuelle.

³⁹ Art. R. 214-106 du Code rural et de la pêche maritime.

⁴⁰ Tao Tan, Jun Wu, Shenyang Si, *et al.* « Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo », *Cell.*, 2021, Apr 15, 184(8), pp. 2020-2032.

⁴¹ Daytton James, Scott A. Noggle, Tomasz Swigut, Ali H. Brivanlou, « Contribution of human embryonic stem cells to mouse blastocysts », *Dev Biol.*, 2006 Jul 1, 295(1), pp. 90-102.

⁴² Art. L. 611-19 du Code de la propriété intellectuelle.

Dossier thématique « Les frontières de l'animalité »

Les opportunités offertes par la réécriture de l'article L. 2151-2 du Code de la santé publique ne peuvent pas toutes encore être tirées : à ce stade, il est certain que c'est du côté des dispositions juridiques relatives à l'expérimentation sur les animaux qu'il convient de se tourner et de réfléchir plus durablement à un régime juridique pour les animaux contenant des matériaux humains⁴³.

Il apparaît toutefois aujourd'hui que le droit est utilisé comme un instrument pour poser des interdictions de principe, à la portée plus symbolique que juridique. Pour le Conseil d'Etat, les embryons chimériques constitués à partir d'embryons animaux n'étaient pas nécessairement interdits avant la révision de la loi de bioéthique intervenue en 2021. Dans son rapport de 2018, il souligne que « ces deux évolutions, quoique relatives aux chimères, ne semblent pas couvertes par l'interdit actuel : en effet, sa localisation dans le Code de la santé publique au sein de la partie consacrée à la "Santé sexuelle et reproductive, droits de la femme et protection de la santé de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte" ainsi que les travaux préparatoires déjà évoqués laissent à penser qu'il n'a pas vocation à couvrir la recherche réalisée sur l'embryon animal. À cet égard, on relèvera également que les sanctions pénales correspondantes, prévues à l'article L. 2163-6 du Code de la santé publique, ne répriment que les recherches conduites sans se conformer aux prescriptions législatives et réglementaires sur l'embryon humain. Aussi, si le législateur devait vouloir prohiber ces techniques émergentes, une nouvelle disposition (qui aurait davantage sa place dans le Code civil ou dans le Code de la recherche) serait donc requise »⁴⁴.

L'interdit de l'embryon chimérique nous invite, plus largement, à nous interroger sur les chimères du droit de la bioéthique : peut-on réellement interdire ce que l'on ne peut clairement comprendre et désigner ? Soit parce que cela apparaît dans une monstruosité telle que cela ne peut être concevable, soit parce que cela n'apparaît même pas encore dans le champ des possibles scientifiques.

⁴³ The Academy of Medical Science, *Animal containing human material*, July 2011.

⁴⁴ Conseil d'Etat, *op. cit.*, p. 187.