



HAL
open science

Les recherches sur l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules pluripotentes induites : un encadrement en plein évolution

Marie Mesnil

► To cite this version:

Marie Mesnil. Les recherches sur l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules pluripotentes induites : un encadrement en plein évolution. *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie*, 2020, 25, pp.77-83. hal-04107518

HAL Id: hal-04107518

<https://hal.science/hal-04107518v1>

Submitted on 26 May 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.

Les recherches sur l'embryon, les cellules souches embryonnaires et les cellules pluripotentes induites : un encadrement en pleine évolution

Marie Mesnil

Maîtresse de conférences en droit privé à l'Université de Rennes 1, rattachée à l'Institut de l'Ouest : Droit et Europe (IODE), UMR CNRS 6262, associée à l'Institut Droit et Santé, Inserm UMR_S 1145, Faculté de droit, d'économie et de gestion, Université de Paris

Le projet de loi de bioéthique -qui a été déposé à l'Assemblée nationale le 24 juillet 2019 et adopté en première lecture à l'Assemblée nationale le 15 octobre 2019 et au Sénat le 4 février 2020- contient plusieurs dispositions modifiant le régime juridique relatif aux recherches sur les embryons. Il s'agit en particulier du titre IV du texte de loi qui, selon l'étude d'impact, « 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 ». Plus sobrement intitulé « Soutenir une recherche libre et responsable au service de la santé humaine », le titre du projet de loi est composé de deux chapitres : le premier vise à « aménager le régime actuel de recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires » et le second a pour objectif de « favoriser une recherche responsable en lien avec la médecine génomique ». Au sein de ces chapitres, les articles 14, 15 et 17 modifient le régime juridique relatif à la recherche sur les embryons, les cellules souches embryonnaires et les cellules pluripotentes induites.

L'article 16 du projet de loi bioéthique précise, quant à lui, la procédure de consultation des couples et des femmes seules à propos de la conservation de leurs embryons surnuméraires et de leur devenir. En particulier, il est prévu de mettre fin à la conservation des embryons qui ne font plus l'objet d'un projet parental, qui ont été proposés à la recherche et qui n'ont pas été inclus dans un protocole de recherche après un délai de conservation de cinq ans. Il est toutefois possible pour les établissements de se déclarer auprès de l'Agence de la biomédecine afin que les embryons susceptibles de présenter un intérêt particulier pour la recherche soient conservés au-delà du délai de cinq ans. Cet enchevêtrement des dispositions relatives au devenir des embryons surnuméraires et aux recherches sur les embryons montre l'imbrication de ces deux thématiques : il

convient d'ailleurs de souligner que c'est le développement des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et le fait qu'elles permettent la production d'embryons surnuméraires qui a rendu possible les recherches sur les embryons. Les embryons conçus dans le cadre d'une AMP constituent en effet la seule source d'embryons pour la recherche puisqu'il est interdit, en droit français, d'en constituer à cette seule fin.

Les articles 14, 15 et 17 du projet de loi de bioéthique tels qu'adoptés par l'Assemblée nationale le 15 octobre 2019 couvraient l'ensemble des aspects relatifs aux recherches sur les embryons. Du côté des sources des cellules donnant lieu aux recherches, l'article 15 prévoyait ainsi d'affiner les catégories juridiques et de créer deux régimes distincts : pour les recherches sur les embryons d'une part et pour les lignées de cellules souches embryonnaires d'autre part. Concernant les moyens entrepris pour les recherches, l'article 17 clarifiait davantage les interdictions ajoutées en 2011 relatives à la création d'embryon transgénique et chimérique ; il a été supprimé en première lecture par le Sénat afin de conserver les interdictions actuelles telles quelles. Enfin, du côté des finalités des recherches, il est prévu de davantage encadrer les recherches impliquant des cellules souches embryonnaires ou des cellules pluripotentes induites lorsqu'elles ont pour objet la différenciation de ces cellules en gamètes ou encore l'agrégation de ces cellules avec des cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires. Sur chacun de ces points, il s'agit de présenter les évolutions du droit français envisagées par le projet de loi bioéthique tel qu'adopté respectivement en première lecture par l'Assemblée nationale et par le Sénat.

De manière générale, les progrès des sciences biologiques et médicales impliquent une prise en compte plus fine, par le droit, des notions scientifiques. Cela conduit à un double mouvement. D'un côté, la liberté de la recherche et le droit à la santé justifient un assouplissement continu et progressif du régime juridique des recherches sur les lignées cellulaires embryonnaires et la possibilité de recourir aux techniques de modification ciblée du génome. De l'autre, il s'agit également de fixer des limites consistant à ne pas porter atteinte inutilement aux embryons ou encore d'encadrer les finalités de ces recherches qui pourraient conduire à créer, à terme des gamètes ou des embryons.

Le projet de loi de bioéthique, adopté en première lecture par l'Assemblée nationale, proposait d'alléger le régime juridique des recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires en le distinguant des recherches sur les

embryons (I), d'affiner les notions d'embryon transgénique et chimérique (II) et d'encadrer certaines finalités des recherches utilisant des cellules pluripotentes (III).

I. Distinguer les recherches sur les embryons et celles sur les cellules souches embryonnaires

Dans le cadre du projet de loi de bioéthique, il a été proposé d'affiner les catégories juridiques et de préciser les régimes juridiques en fonction des évolutions scientifiques. Deux régimes juridiques pourraient ainsi être distingués, l'un relatif aux recherches sur les embryons et l'autre aux recherches sur les cellules souches embryonnaires (B). Cette distinction conduirait à prolonger l'assouplissement progressif du régime juridique relatif aux recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires en facilitant les recherches sur ces dernières (A).

A. Un assouplissement progressif du régime juridique relatif aux recherches sur les embryons et cellules souches embryonnaires

Le régime juridique relatif aux recherches sur les embryons et cellules souches embryonnaires a été mis en place progressivement. Avant de présenter le droit positif, il convient de revenir sur la définition des cellules souches embryonnaires et leur intérêt scientifique. Les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) se forment dans l'embryon 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 : il s'agit d'une part de l'auto-renouvellement, c'est-à-dire de la capacité, par le biais de la division cellulaire, de créer des cellules semblables à la cellule mère et d'autre part, de la pluripotence, c'est-à-dire de la possibilité de se différencier en n'importe quel type de cellules souches (oculaire, cardiaque, hépatique...), 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. La découverte des cellules souches embryonnaires a suscité de grands espoirs en termes de guérison de maladies, de régénération d'organes défaillants, voire d'amélioration des capacités des êtres humains, autrement dit en termes de thérapie cellulaire, de médecine régénérative¹ voire de transhumanisme.

Les cellules souches embryonnaires présentent donc un intérêt particulier pour la recherche du fait de leur pluripotence et cela explique qu'il ait été mis en place un régime juridique permettant de réaliser des recherches dessus. Actuellement, toutes les recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires sont soumises au

même régime juridique. Ce dernier a été mis en place très progressivement, dans le cadre des lois de bioéthique et en dehors de celles-ci.

Les lois de bioéthique de 1994 ont d'abord interdit l'expérimentation sur l'embryon et permis, à titre exceptionnel, les études sur l'embryon lorsque celles-ci ne leur portaient pas atteinte. Lors de la révision des lois de bioéthique en 2004, le principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon demeure, mais un régime dérogatoire, transitoire et temporaire est établi afin d'autoriser la réalisation de protocoles de recherche pendant cinq ans. Cela conduit à ce qu'en 2006, les premières autorisations de recherches sur les CSEh soient délivrées par l'Agence de la biomédecine. La révision des lois de bioéthique en 2011 est l'occasion de pérenniser ce cadre juridique. C'est par la suite en dehors du processus de révision des lois de bioéthique que la plus grande avancée intervient. Ainsi, la loi du 6 août 2013 modifie le paradigme sur lequel reposait jusqu'alors le régime relatif aux recherches sur l'embryon : à la place du régime d'interdiction avec dérogations, la loi du 6 août 2013 établit un régime d'autorisation sous conditions des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

Pour que le protocole de recherche soit autorisé par l'Agence de la biomédecine, il est nécessaire que celui-ci remplisse quatre conditions cumulatives, selon l'article L. 2151-5 du Code de la santé publique. La première condition tient à la pertinence scientifique de la recherche qui doit être établie. Il faut deuxièmement que « la recherche, fondamentale ou appliquée [s'inscrive] dans une finalité médicale » ; cette condition a été assouplie en 2013 puisqu'il était auparavant question de progrès médicaux majeurs. Troisièmement, il est nécessaire de démontrer qu'en l'état des connaissances scientifiques actuelles, les embryons ou les cellules souches embryonnaires sont nécessaires pour mener cette recherche. Avant 2013, il devait être « expressément établi qu'il [était] impossible de parvenir au résultat escompté par le biais d'une recherche ne recourant pas à des embryons humains ». Cette condition tenant à la subsidiarité a été modifiée car elle était difficile à prouver devant l'Agence de la biomédecine et pouvait donner lieu à une contestation, devant le juge administratif, de l'autorisation du protocole de recherche. Enfin, il faut que le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole de recherche respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. La loi de 2013 avait été déférée par 60 députés devant le Conseil constitutionnel. Les parlementaires faisaient valoir que les évolutions proposées méconnaissaient le principe de sauvegarde de la dignité de la personne humaine contre toutes les formes d'asservissement et de dégradation. Les juges de la rue de Montpensier déclarent, quant à eux, les dispositions conformes à la Constitution car la délivrance des autorisations de recherche est entourée de garanties effectives.

Le dispositif juridique qui s'est assoupli progressivement a permis à un certain nombre de recherches d'être

1 - 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.

autorisées. Selon les chiffres du Rapport sur l'application des lois de bioéthique de l'Agence de la biomédecine publié en janvier 2018, il y a eu, depuis la fin de l'interdiction des recherches en 2004, 311 décisions de prises au total (protocoles de recherche, conservation, importation) et plus particulièrement 280 autorisations, 14 refus et 17 retraits ou fin de recherche. Sur les 88 protocoles de recherche autorisés, 18 portent sur l'embryon. En outre, 8 autorisations de protocoles de recherche ont été refusées et il y a eu 14 retraits d'autorisation ou fins de protocole de recherche. Au total, ce sont 36 recherches qui se sont achevées et 48 renouvellements de recherche ont été autorisés. Cela correspond *in fine* à 63 équipes de scientifiques qui ont été autorisées à travailler sur l'embryon et les CSEh.

La prochaine étape pourrait consister, avec l'adoption du projet de loi de bioéthique, à distinguer les recherches sur les embryons de celles menées sur les cellules souches embryonnaires et à créer deux régimes juridiques distincts.

B. La création d'un régime juridique déclaratif et distinct pour les cellules souches embryonnaires humaines

Le projet de loi de bioéthique propose de créer deux régimes juridiques distincts : d'un côté le régime d'autorisation des recherches sur l'embryon serait inchangé tandis que de l'autre serait créé un régime déclaratif pour les recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires. Une telle évolution du droit allégerait en partie les conditions dans lesquelles les protocoles de recherches peuvent être mis en œuvre. Cette proposition est justifiée par la différence de nature entre ces cellules souches embryonnaires et l'embryon. En effet, les lignées de cellules souches n'auraient plus rien à voir avec l'embryon dont elles dérivent. Pour le CCNE, les cellules souches embryonnaires « n'ont rien du caractère symbolique de « personne potentielle » attribué à l'embryon »². Il est d'ailleurs mis en avant que les lignées de cellules souches sont parfois très anciennes ; les premières ont en effet plus de vingt ans. Au regard de ces éléments, les recherches portant sur des lignées de cellules souches embryonnaires verraient leur encadrement allégé afin de faciliter le travail des scientifiques : les protocoles de recherche seraient ainsi soumis à une déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine avant leur mise en œuvre, que les cellules souches embryonnaires aient été dérivées en France ou importées de l'étranger. Le contrôle se ferait alors *a posteriori* par le biais d'un pouvoir d'opposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine -qui pourrait s'opposer, dans un délai fixé par voie réglementaire, à la réalisation de la recherche si celle-ci ne s'inscrit pas dans une finalité médicale, si sa pertinence scientifique n'est pas établie, si le protocole et ses conditions de mise en œuvre ne respectent pas les principes éthiques ou si les cellules souches embryonnaires ne proviennent pas d'une recherche

autorisée sur l'embryon ou d'une importation légale.

Cette distinction juridique entre embryon et cellule souche embryonnaire a été discutée en première lecture par certains députés qui ont fait valoir que les cellules souches embryonnaires dériveraient nécessairement d'un embryon supposant leur destruction. Les amendements qui proposaient de maintenir l'unité du régime n'ont toutefois pas été adoptés, ni à l'Assemblée, ni au Sénat. Il leur a en effet été opposé le fait que toute dérivation d'une nouvelle lignée cellulaire relèverait du régime sur l'embryon mais ensuite que l'usage de cette lignée serait soumis à déclaration.

De la sorte, il pourrait être instauré un nouveau régime juridique, déclaratif, pour les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le régime actuel, d'autorisation préalable, serait, quant à lui, maintenu pour les recherches sur les embryons. Deux modifications sont toutefois apportées au régime juridique mis en place par la loi de 2013 et qui suppose la délivrance préalable d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine. Ainsi il serait précisé que la finalité des recherches n'est pas seulement médicale et qu'elle peut également avoir pour but d'« améliorer la connaissance de la biologie humaine ». En outre, les principes éthiques que les recherches relatives à l'embryon doivent respecter seraient explicitement désignés comme « 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 ». Cette modification est présentée par l'étude d'impact et dans l'avis du Conseil d'État comme ne modifiant pas le cadre juridique ; il s'agit d'une énumération à droit constant des principes juridiques et éthiques en question. Au regard de ces éléments, il est possible de s'interroger sur l'opportunité d'un tel changement qui pourrait nourrir les contentieux relatifs aux autorisations des protocoles de recherches.

L'article 17 du projet de loi vise également à prendre en compte les progrès des sciences et à faciliter certaines recherches -celles qui mettent en œuvre notamment des techniques de modification ciblée du génome.

II. Préciser les contours de l'interdiction actuelle visant la création d'embryons transgéniques et chimériques

Avec le développement des techniques de modification ciblée du génome se sont posées des questions nouvelles : leur usage sur les embryons interroge l'interdiction actuelle de créer des embryons transgéniques et chimériques (A) et conduit à se questionner quant à l'opportunité de préciser davantage les contours de ces notions issues de la biologie et qui ont intégré la sphère juridique (B).

2 - CCNE, *Contribution à la révision des lois de bioéthique 2018-2019*, avis n° 129, 18 septembre 2018, p. 52.

A. L'interdiction actuelle de créer des embryons transgéniques et chimériques

Lors de la révision de la loi de bioéthique de 2011, il a été rajouté, sur la suggestion de l'Académie de médecine, une interdiction de créer des embryons transgéniques et chimériques. Ainsi l'article L. 2151-2 du Code de la santé publique dispose à son alinéa 1^{er} que « la conception in vitro d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche est interdite » tandis que l'alinéa 2 a été rajouté en 2011 afin d'insister sur le fait que « la création d'embryons [a fortiori] transgéniques ou chimériques est interdite ».

Ces notions d'embryons transgéniques et chimériques posent question. De quoi s'agit-il vraiment et quelle est la portée de cette interdiction notamment au regard des nouvelles techniques d'édition du génome ? Le rapport rendu par la commission spéciale relative à la bioéthique lors de la deuxième lecture du texte à l'Assemblée nationale en 2011 donne une définition de ces deux notions. Les embryons transgéniques y sont définis 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 »³. Ce n'est pas tant la modification de l'ADN que l'ajout d'une séquence exogène qui est le critère central de la définition. Cela signifie par conséquent qu'il est possible de modifier le génome d'un embryon sans que pour autant il s'agisse *stricto sensu* d'un embryon transgénique : tel est notamment le cas dès lors que la modification consiste à retirer ou déplacer une séquence d'ADN. Une des méthodes de modification ciblée de l'ADN la plus connue et simple à mettre en œuvre est la méthode CRISPR-CAS9 qui permet, par le biais de ciseaux génétiques de reconnaître une séquence ADN et de la couper, afin de retirer ou d'ajouter un morceau d'ADN. En fonction du type de modification génétique -ajout ou retrait d'un morceau de séquence d'ADN-, cela constitue un embryon transgénique et fait l'objet d'une interdiction ou non.

S'agissant de la seconde notion, celle d'embryons chimériques, le rapport de 2011 donne également une définition intéressante. 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 (...) 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) »⁴. Ce rapport met en avant que les interdictions déjà présentes en droit et notamment celles présentes à l'article 16-4 du Code civil ne suffisaient pas et qu'il fallait interdire spécifiquement la création d'embryons transgéniques et chimériques. Cet ajout pose pourtant des difficultés et incertitudes juridiques depuis le développement des techniques d'édition du génome. D'un côté, il y a une incohérence quant à la portée de l'interdiction de la création d'embryon transgénique au regard des techniques d'édition du génome : au regard de la définition scientifique, les recherches d'édition du génome peuvent être réalisées sur l'embryon tant qu'elles ne consistent pas à ajouter une séquence d'ADN. De l'autre, ces techniques de modification ou d'édition du génome comme CRISPR-CAS9 sont très attractives et la question de leur usage sur des embryons ou cellules germinales s'est sérieusement posée. Ces deux éléments sont explicitement mentionnés dans l'étude d'impact du projet de loi relatif à la bioéthique actuellement discuté par les parlementaires : l'interdiction est « devenue incohérente au regard de l'avancée des techniques et cela d'autant plus que les notions d'embryons transgéniques et chimériques n'ont pas été définies par le législateur ». En outre, l'utilisation des techniques de modification ciblée du génome présente un intérêt certain pour la recherche. Il existe un grand nombre d'arguments en faveur de l'édition du génome qui font écho à ceux visant à soutenir le développement des recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires. Il s'agit des avancées scientifiques et thérapeutiques potentiellement importantes mais également de la compétitivité des chercheurs français au niveau international dans la mesure où les travaux de recherches mettant en œuvre des techniques d'édition de génome sur des embryons sont réalisées dans d'autres pays. Au regard de l'ensemble de ces éléments, le projet de loi relatif à la bioéthique précise, à son article 17, les contours de cette interdiction.

B. Une remise en cause discutée de l'interdiction de créer des embryons transgéniques et chimériques

Le projet de loi proposait à l'article 17 plusieurs évolutions quant aux contours de cette interdiction de créer des embryons transgéniques et chimériques. Ces dispositions ont été supprimées lors de la première lecture par le Sénat.

L'article 17 du projet de loi qui avait été adopté par l'Assemblée nationale le 15 octobre 2019 proposait deux évolutions. D'une part, il s'agissait de rendre possible les recherches mettant en œuvre des modifications ciblées du génome appliquée à l'embryon en supprimant l'interdiction de créer des embryons transgéniques qui avait été introduite en 2011. Cette évolution s'accompagnait de garanties importantes : de manière générale, aucun embryon ayant

3 - 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.

4 - 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, pp. 113-114.

fait l'objet d'une recherche ne peut pas la suite être transféré à des fins de grossesse⁵. Cette interdiction permet de remplir l'exigence de non transmission à la descendance des modifications génétiques prévue par la Convention d'Oviedo du 4 avril 1997 et l'article 16-4 du Code civil. L'article 13 de la Convention d'Oviedo dispose plus spécifiquement qu' « une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance » tandis que l'article 16-4 du Code civil prévoit à son alinéa 4 que « sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne ».

La seule exception qui existe à ce principe général d'interdiction de transférer un embryon après avoir mené des recherches dessus correspond à un régime juridique spécifique relatif aux recherches « menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation[. Ces dernières] peuvent être réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur l'embryon avant ou après son transfert à des fins de gestation »⁶. Ces dispositions qui avaient été supprimées par la loi de 2013 ont été réintroduites par la loi du 26 janvier 2016. L'actuel projet de loi relatif à la bioéthique propose d'ailleurs de transférer ces dispositions au chapitre relatif aux techniques d'assistance médicale à la procréation alors qu'elles se trouvent actuellement à l'article relatif aux recherches sur les embryons. Il paraît opportun de modifier la place de ces dispositions au sein du Code de la santé publique afin de bien marquer le fait que les recherches menées sur les embryons sont des recherches fondamentales qui n'ont pas vocation à conduire à la naissance d'un enfant tandis que d'autres recherches -impliquant la personne humaine- peuvent avoir lieu dans le cadre d'une AMP. Il est proposé de créer un nouvel article L. 2141-3-1 au sein du Code de la santé publique qui disposerait que « des recherches menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation peuvent être réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur un embryon conçu *in vitro* avant ou après son transfert à des fins de gestation, si chaque membre du couple ou la femme non mariée y consent ». Il serait en outre immédiatement précisé que « Dans ce cadre, aucune intervention ayant pour objet de modifier le génome des gamètes ou de l'embryon ne

peut être entreprise. Ces recherches sont conduites dans les conditions fixées au titre II du livre I^{er} de la première partie », relatif aux recherches impliquant la personne humaine. Si le Sénat a supprimé l'article 17 du projet de loi de bioéthique qui aurait permis de réaliser des recherches modifiant le génome d'embryons, il n'est pas revenu sur les modifications prévues à l'article 14 visant à clarifier la place des recherches réalisées sur des gamètes ou embryons dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

D'autre part, l'article 17 du projet de loi tel qu'adopté par l'Assemblée nationale en première lecture précisait l'interdiction relative aux embryons chimériques. Il s'agissait en particulier de définir plus précisément la notion et d'interdire spécifiquement « la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces »⁷. Cette disposition a également été supprimé par le Sénat.

Enfin, l'article 17 du projet de loi adopté par l'Assemblée nationale en première lecture prévoyait de préciser davantage l'article 16-4 du Code civil afin de permettre un plus grand nombre de recherches. Ainsi, il était proposé de modifier l'article 16-4 du Code civil de la sorte : « sans préjudice des recherches tendant à la prévention, au diagnostic (ajout) et au traitement des maladies (génétiques : supprimé), aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne »⁸. Il est d'abord ajouté outre la prévention et le traitement des maladies, la possibilité de mener des recherches visant à améliorer le diagnostic. Ensuite, les maladies dont il est question ne sont plus seulement les maladies génétiques mais l'ensemble des maladies. Il s'agirait d'un assouplissement des conditions dans deux directions différentes, aussi bien quant aux moyens (diagnostiques) que les finalités (les maladies dans leur ensemble). Ces précisions quant aux contours des interdictions semblaient cohérentes au regard des enjeux relatifs aux recherches et aux interdits éthiques souhaités. Pour autant, le Sénat, en votant contre l'article 17 dans son ensemble, est revenu sur les évolutions envisagées. Le contenu de l'article 17 précisant les notions d'embryons transgéniques et chimériques et les interdictions autour de la modification ciblée du génome des embryons pourrait être rétabli en deuxième lecture à l'Assemblée nationale. Ces sujets sont toutefois particulièrement sensibles tant les notions scientifiques utilisées sont difficiles à se figurer et charrient les représentations négatives associées aux organismes génétiquement modifiés ou encore aux chimères.

Certaines recherches posent question non pas quant à la source des cellules (embryons) ou les moyens utilisés (édition du génome ou création de chimère) mais par rapport aux finalités envisagées.

5 - Article L. 2151-5 IV du Code de la santé publique en vigueur : « Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation » ; version votée en première lecture par le Sénat le 4 février 2020 : « IV. – 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. Toutefois, à titre dérogatoire, le développement *in vitro* d'embryons peut être poursuivi jusqu'au vingt-et-unième jour qui suit leur constitution dans le cadre de protocoles de recherche spécifiquement dédiés à l'étude des mécanismes de développement embryonnaire au stade de la gastrulation ».

6 - Article L. 2151-5 V du Code de la santé publique.

7 - Article L. 2151-2 alinéa 2 du Code de la santé publique tel qu'adopté par l'Assemblée nationale en première lecture.

8 - Nous soulignons les modifications envisagées.

III. Encadrer certaines finalités des recherches menées sur les cellules souches embryonnaires et pluripotentes induites

D'autres évolutions sont proposées par le projet de loi de bioéthique afin d'encadrer plus spécifiquement les finalités de certaines recherches sur les cellules souches mais surtout sur les cellules pluripotentes induites **(A)** anticipant de la sorte les enjeux éthiques que peuvent poser ces recherches **(B)**.

A. La prise en compte juridique du potentiel biologique des cellules pluripotentes induites

L'article 15 du projet de loi de bioéthique s'intéresse notamment aux cellules pluripotentes induites. Elles feraient alors leur apparition dans le Code de la santé publique notamment dans le titre V qui serait désormais intitulé « Recherche sur l'embryon humain, les cellules souches embryonnaires humaines et les cellules souches pluripotentes induites humaines ». Les cellules pluripotentes induites sont des cellules différenciées ou matures qui ont été reprogrammées pour devenir pluripotentes. Il est en effet possible d'obtenir des cellules souches pluripotentes induites ou IPS qui ont le même potentiel que des cellules souches embryonnaires. L'intérêt des cellules IPS est double : d'une part, elles ne proviennent pas d'embryon humain et d'autre part, elles peuvent être prélevées à partir de la personne malade elle-même et ne seront pas détectées par le système immunitaire de la personne dont elles sont issues. Les cellules IPS suscitent des espoirs importants en termes de médecine personnalisée du fait de leurs caractéristiques. Toutefois, si les propriétés des cellules pluripotentes induites sont proches de celles des cellules souches embryonnaires, elles ne sont pas identiques et ne peuvent entièrement s'y substituer.

Dans un premier temps, le projet de loi de bioéthique définit légalement les cellules pluripotentes induites. L'article L. 2151-7 I du Code de la santé publique disposerait ainsi « 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 enjeux éthiques ne tiennent pas à la source des cellules mais à leur potentiel. Les enjeux éthiques relatifs aux cellules souches embryonnaires et des cellules souches pluripotentes induites sont en partie semblables. En particulier, la question des éventuelles finalités des recherches menées sur ces cellules pluripotentes se pose : en effet, ces dernières peuvent être différenciées en n'importe quelle cellule, y compris en gamètes ou cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires.

B. La création d'un régime juridique spécifique aux cellules pluripotentes

Le projet de loi de bioéthique propose de mieux encadrer certaines finalités des recherches relatives aux cellules pluripotentes, qu'ils s'agissent de cellules souches embryonnaires ou de cellules pluripotentes induites. Ces dernières peuvent en effet faire l'objet d'une différenciation en gamètes ou en cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires.

Il est alors proposé de mettre en place un régime déclaratif pour « les protocoles de recherche conduits sur des cellules souches pluripotentes induites ayant pour objet la différenciation de ces cellules en gamètes, l'agrégation de ces cellules avec des cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires ou leur insertion dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle ». Trois voies de recherche étaient identifiées par l'Assemblée nationale ; à l'issue du vote du Sénat, seules les deux premières demeurent, à savoir « 1°) La différenciation de cellules souches pluripotentes induites en gamètes. Les gamètes ainsi créés ne peuvent en aucune façon servir à féconder un autre gamète, issu du même procédé ou obtenu par don, pour constituer un embryon ; 2°) L'agrégation de cellules souches pluripotentes induites avec des cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires »⁹.

Ces voies de recherches paraissent aujourd'hui devoir être surveillées compte tenu des enjeux éthiques qui pourraient se poser. Ces recherches pourraient en effet déboucher sur la naissance d'un enfant -même si cela est pour l'heure formellement interdit. Il s'agirait d'ailleurs d'une opportunité pour pallier l'infertilité en développant à partir de cellules IPS d'une personne les gamètes qui lui font défaut. Autrement dit, il serait possible de créer des spermatozoïdes ou des ovocytes à partir de cellules de la personne n'ayant pas ou plus de gamètes. Il s'agirait d'une alternative au recours au don de gamète pour une femme -précocement ou non- ménopausée ou bien pour un homme souffrant d'azoospermie. Il serait également possible de créer des spermatozoïdes à partir de cellules IPS d'une femme ou d'un homme trans'. Au-delà de ces questions relatives aux personnes éligibles, il conviendra également de s'interroger sur la qualité des gamètes ainsi créés et qui conduiraient à la naissance d'un enfant. La reprogrammation des cellules IPS devrait ne présenter aucun risque pour que cela soit acceptable. Si de telles perspectives sont encore assez lointaines, le régime déclaratif permet de contrôler ces protocoles de recherche.

Plus particulièrement, le projet de loi de bioéthique propose de soumettre ces recherches à un régime juridique déclaratif et de doter le directeur général de l'Agence de la biomédecine d'un pouvoir d'opposition. Ce dernier pourrait alors s'opposer, dans un délai fixé par voie réglementaire,

9 - Art. L. 2151-7 II du Code de santé publique voté par le Sénat en première lecture le 4 février 2020.

à la réalisation d'un protocole de recherche ainsi déclaré 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. Cette décision est prise après avis public du conseil d'orientation de l'agence. À défaut d'opposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine, le protocole de recherche pourra débiter à l'expiration du délai fixé par voie réglementaire. Outre le pouvoir d'opposition *a priori*, le directeur général de l'Agence de la biomédecine dispose également d'un pouvoir de contrôle permanent : il est ainsi proposé qu'il puisse « à tout moment suspendre ou interdire, après avis public du conseil d'orientation de l'agence, les recherches [...] qui ne répondent plus aux exigences [légales] »¹⁰.

Ce régime juridique serait en partie commun aux cellules souches embryonnaires -dont tous les protocoles sont déjà soumis à un régime déclaratif et à des conditions de mise en œuvre plus strictes. En effet, il est également précisé, à l'article 14 à propos des recherches sur les CSEh, que lorsque les protocoles de recherches ont « pour objet la différenciation des cellules souches embryonnaires en gamètes ou l'agrégation de ces cellules avec des cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires, l'opposition formulée en application du premier alinéa du présent III [par le directeur général de l'Agence de la biomédecine] est prise après avis public du conseil d'orientation de l'agence. Les gamètes ainsi créés ne peuvent en aucune façon servir à féconder un autre gamète, issu du même procédé ou obtenu par don, pour constituer un embryon »¹¹. Le projet de loi de bioéthique accompagne ces dispositions d'infractions pénales : il est ainsi prévue des peines de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende en cas de non-respect de ces nouveaux cadres juridiques.

En définitive, le projet de loi de bioéthique s'intéresse toujours plus finement aux évolutions scientifiques afin de prendre en compte les pratiques des chercheurs et les avancées qu'ils ont accomplis dans la connaissance et la maîtrise du vivant. D'abord, le statut particulier de l'embryon est conservé mais il est alors procédé à une distinction entre l'embryon et les lignées de cellules souches embryonnaires qui en dérivent -afin de faciliter les recherches sur ces dernières. Ensuite, la question de la mise en œuvre des techniques d'édition du génome sur les embryons s'est posée : l'Assemblée nationale a pris le parti de préciser les notions et d'encadrer de telles recherches tandis que le Sénat s'est prononcé en faveur d'un *statu quo* en maintenant aussi bien l'interdiction de la création d'embryons transgéniques que chimériques. Enfin, les finalités des recherches

réalisées sur des cellules pluripotentes et en particulier les cellules pluripotentes induites pourraient désormais être encadrées, notamment lorsque cela pourrait conduire à créer des gamètes ou des tissus embryonnaires. La mise en place de ces deux nouveaux régimes juridiques déclaratifs permet d'un côté d'alléger l'encadrement des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires et de l'autre, de contrôler certaines finalités des protocoles de recherche relatifs aux cellules pluripotentes induites.

Marie Mesnil

10 - Article L. 2151-7 IV du Code de la santé publique voté par le Sénat le 4 février 2020.

11 - Article L. 2151-7 IV du Code de la santé publique voté par le Sénat le 4 février 2020.