

Cellules souches et choix éthiques

**Rapport au Premier ministre
de Pierre-Louis FAGNIEZ, député**

Juillet 2006

Le Premier Ministre

Paris, le 24 JAN. 2006

0 1 2 1 / 0 6 / SG

Monsieur le Député,

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 réaffirme le principe fondamental de l'interdiction des recherches sur l'embryon humain. Elle prohibe strictement la conception d'embryons à des fins de recherche et toute forme de clonage à but reproductif – qu'elle qualifie de « *crime contre l'espèce humaine* » – ou dans un but scientifique.

A titre exceptionnel et dérogatoire, la loi comporte toutefois des dispositions ouvrant la possibilité, dans des conditions éthiques très strictes, de mener des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines provenant de lignées cellulaires importées ou issues d'embryons surnuméraires, lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs. Ces mesures dérogatoires sont adoptées pour une période de cinq années au terme de laquelle la révision de la loi est prévue.

Dans un domaine caractérisé par des évolutions scientifiques rapides qui suscitent chez nos concitoyens beaucoup de questions et d'intérêt, je souhaite disposer d'un état des lieux des recherches engagées au plan international au vu de leurs résultats scientifiques et des principes éthiques qui inspirent notre droit, notamment l'interdiction de créer des embryons pour la recherche, limite cardinale que le législateur vient de réaffirmer.

.../...

Monsieur Pierre-Louis FAGNIEZ
Député du Val-de-Marne
Assemblée nationale
Palais-Bourbon
126, rue de l'Université
75007 PARIS

En effet, alors que certains scientifiques continuent d'exprimer leur souhait que soient expressément autorisées en France des recherches sur le clonage à visée thérapeutique, à partir d'embryons humains constitués à cette fin, les résultats de travaux faisant état des acquis de thérapies cellulaires effectuées à partir de cellules souches obtenues chez l'adulte sont régulièrement publiés dans la littérature scientifique. Déjà réalité clinique courante pour les greffes de peau et de moelle à partir de cellules adultes, l'utilisation des cellules souches humaines pour la thérapie cellulaire d'autres tissus paraît comporter des perspectives prometteuses.

C'est dans ce cadre que j'ai décidé de vous confier, dans le cadre des dispositions de l'article L.O. 144 du code électoral, une mission pour dresser un état des lieux des nouvelles technologies disponibles et de leur potentiel.

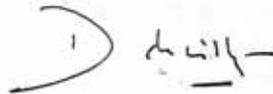
Vous vous attacherez en particulier à préciser l'impact des résultats obtenus à partir des recherches effectuées sur les cellules souches prélevées chez l'adulte ou les cellules de sang de cordon et à comparer les potentialités de ces recherches et de celles qui sont menées à partir de cellules embryonnaires. A la lumière de l'équilibre trouvé par le législateur en 2004, vous analyserez aussi les arguments scientifiques et éthiques relatifs à la constitution de clones à des fins thérapeutiques. Vous me ferez part des recommandations que vous tirez de vos travaux sur la législation en vigueur.

Pour accomplir votre mission, vous serez placé auprès du ministre de la santé et des solidarités et du ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Vous pourrez, en tant que de besoin, solliciter l'appui de leurs services. Vous veillerez notamment à l'articuler vos travaux avec ceux du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine.

Vous voudrez bien me remettre vos conclusions à l'issue de votre mission qui durera six mois.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Député, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Très amicalement



Dominique de VILLEPIN

Introduction

Les cellules souches adultes, les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique sont incontestablement des grands sujets de la recherche d'aujourd'hui. Ils captivent la société et nourrissent tout un imaginaire qui fascine les hommes depuis l'Antiquité : celui de la régénération, voire de l'immortalité. Un grand prix littéraire n'a-t-il pas été attribué à un roman reprenant justement le thème du clonage ? Les recherches dans ce domaine très sensible suscitent des réactions passionnées, faites d'espoirs et d'angoisses. Appelées à révolutionner la médecine régénératrice, elles pourraient déboucher sur des thérapeutiques d'un nouveau siècle. Mais des prédictions ne sont pas des prévisions : aussi vraisemblables soient-elles, il est bien difficile de préjuger leurs résultats. La raison et l'émotion s'entremêlent alors, confondant les arguments qui relèvent des vérités scientifiques ou des seules convictions.

Une analyse impartiale s'impose.

Si *a priori* aucun obstacle ne semble se dresser contre l'utilisation des matériels biologiques que sont les cellules souches, leur origine induit un questionnement bioéthique inévitable : quelles sont les conséquences sociétales et juridiques de la participation de l'embryon à la recherche ? La vision du scientifique rencontre ainsi le regard de l'éthicien, du philosophe, du religieux, du juriste et du citoyen. Les choix se compliquent tant les paramètres pris en compte sont nombreux. Les avancées scientifiques sollicitent toute l'attention de la société quand l'éthique et le droit éveillent son sens critique.

Tout est bien une question de nuance et d'équilibre : le législateur devient alchimiste.

Un tour du monde des avancées scientifiques et des débats éthiques chez nos voisins européens et plus loin, permet d'intéressantes comparaisons. L'exercice fait apparaître ce qui relève du particulier et du général : les bénéfices de telles recherches sont très rarement mis en doute et pourtant, des critères différents sont choisis pour les autoriser ou les interdire. Ce tour d'horizon contribue à une réflexion avisée et objectivée : la mission a constamment cherché à se prémunir de tout jugement partisan. Par un raisonnement contradictoire, elle s'est efforcée d'analyser les différentes options envisageables pour formuler des propositions répondant le mieux possible aux attentes de la société française. Les représentants de toutes les tendances, majoritaires ou minoritaires, se sont exprimés sur ce sujet.

Les décisions finales doivent refléter l'ouverture et la spécificité de la société française.

En 2004, contribuant à l'innovation juridique du « droit de la bioéthique », le législateur a défendu le principe d'une révision tous les cinq ans de la loi. Inutile pour certains puisque toute loi est modifiable, cette disposition vise à promouvoir une attention accrue du législateur quant à l'application de la loi, et surtout, à le maintenir en alerte face à un débat éthique pouvant être ravivé par des avancées scientifiques imprévues. La révision de la loi de 1994 a mis dix ans à aboutir : pour que les délais de 2009 soient respectés, il faut entreprendre cette démarche dès à présent. C'est une exigence partagée par la communauté scientifique et la société. Si

certaines catégories de la population se satisfont des délais impartis, d'autres souhaitent leur avancement pour que les interdits maintenus en 2004 soient levés au plus tôt. La mission a analysé les arguments en faveur de ces deux options. Elle a évalué si elles correspondent à des besoins scientifiques urgents et nécessaires, et à la volonté de la société. Le cap de 2009 maintenu comme échéance ultime ne doit pas empêcher le législateur de veiller aux évolutions scientifiques susceptibles de conduire à une modification de l'actuelle loi avant ce délai.

Du respect des délais dépend la crédibilité du législateur.

Il faut dire que les enjeux dépassent les cadres scientifique, juridique et éthique : ils concernent aussi les domaines industriel et économique. L'utilité des cellules souches ne se limite pas aux espoirs thérapeutiques. Par leur brevetabilité et l'ingéniosité de certaines start-up, les cellules souches peuvent devenir un marché fructueux. C'est ce qui donne à ce débat son caractère mondialisé. Si la France doit ajuster son dispositif législatif en fonction de son histoire, de ses héritages et des aspirations de la société, elle ne peut écarter les dimensions économique et internationale. Le contexte a-t-il changé depuis 2004 ? L'affaire Hwang en 2005 a retenti aux quatre coins du monde, jetant sous les feux des projecteurs médiatiques cette question scientifique, partout devenue question de société.

A l'heure du village global, les choix de la France ne peuvent en être déconnectés.

La question de la pertinence de notre dispositif juridique se pose alors très clairement: l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires sous forme de moratoire est-elle justifiée ? Le clonage thérapeutique est-il indispensable à la recherche française ? Les cellules souches adultes ne suffisent-elles pas à nourrir les perspectives thérapeutiques et économiques promises ?

C'est dans le but de répondre à toutes ces interrogations et dans la perspective de la révision de 2009 que ce rapport a souhaité clarifier les enjeux du débat bioéthique.

Pour s'assurer de sa qualité, il expose tout d'abord, les notions scientifiques essentielles fondant le raisonnement. Or, elles ne peuvent être dissociées de leur mise en perspective éthique et juridique. S'éclairant l'une l'autre, il est cohérent de présenter les trois dimensions de la bioéthique, clairement mais en interrelation. Ces éléments aident à faire face à la complexité des débats éthiques en France ; en découlent même certaines propositions d'ordre juridique. Enfin, il rend compte d'un tour du monde des législations et des débats en matière de cellules souches et de choix éthiques.

Avertissement

1 - Auditions - elles ont constitué notre principale source d'information. Réalisé à partir de soixante-six auditions et de leurs comptes-rendus validés par les auteurs, ce rapport fait état de tous les témoignages. Il reproduit en annexe les contributions écrites spécialement pour la mission.

2 - Gradation - la mission a été conçue par étapes successives. Réparties sur trois mois et demi, les auditions ont été organisées de sorte que trois groupes de professionnels concernés par ces débats interviennent suivant une progression voulue dans le raisonnement : tout d'abord, les scientifiques pour assurer les fondements scientifiques de notre réflexion, puis des spécialistes d'éthique et enfin les juristes et les politiques avec lesquels nous avons pu affiner nos propositions finales sur le fond et sur la forme.

3 - Représentativité et Objectivité - ont été les deux maîtres mots de cette mission. Dans chaque groupe professionnel, nous avons veillé à ce que toutes les tendances soient représentées et entendues. Ce texte est la synthèse de tous les arguments exposés. La mission a néanmoins pris soin d'en mesurer le caractère majoritaire ou minoritaire.

4 - Ouverture - Il n'a pas été jugé nécessaire de réaliser de voyages à l'étranger pour dresser ce tour du monde des cellules souches et des choix éthiques. Nos intervenants, de très grande qualité, nous ont apporté l'ouverture et les informations nécessaires. Certains se sont déplacés pour nous confier leur témoignage : d'Allemagne, du Canada ou encore d'Espagne. Enfin, nous avons pu visiter le centre d'Assistance Médicale à la Procréation de l'hôpital Cochin, nous permettant de réaliser ce qu'est de « vivre » au milieu d'embryons.

Remerciements

Je tiens à remercier vivement toutes les personnes ayant contribué par leur témoignage ou par leur aide efficace et généreuse à la bonne réalisation de ce rapport, et en particulier le soutien actif et nécessaire de :

- La Direction Générale de la Santé du Ministère de la Santé,
- L'Agence de la biomédecine,
- Le Ministère de la Recherche.

Plan du rapport

PARTIE I - PRESENTATION GENERALE : Avancées de la recherche dans les domaines des cellules souches adultes, des cellules souches embryonnaires et du clonage thérapeutique	17
Introduction	17
CHAPITRE I - LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES ADULTES	20
1) <u>Que sont les cellules souches adultes ?</u>	20
2) <u>Démembrement des cellules souches adultes</u>	23
<i>2-1 - Des cellules souches multipotentes entre l'embryon et l'adulte</i>	23
2-1-1) Le sang de cordon	23
2-1-2) Les cellules souches foétales	24
<i>2-2- Les cellules souches chez la personne adulte</i>	25
2-2-1) Différents types de cellules souches sont présents dans la moelle osseuse	25
a) <i>Les cellules souches hématopoïétiques</i>	
b) <i>Les cellules souches mésenchymateuses</i>	
c) <i>Les progéniteurs des cellules endothéliales</i>	
2-2-2) Les cellules souches permettant le renouvellement de la peau et du muscle	26
2-2-3) L'intestin, le poumon, le foie et les reins	27
2-2-4) Des découvertes récentes : le cœur, l'œil et le pancréas	27
<i>2-3 - Des cellules souches adultes au potentiel pluripotent</i>	29
2-3-1) Le mécanisme de fusion	29
2-3-2) Des cellules authentiquement pluripotentes chez l'adulte : les MAPC	29
3) <u>Applications thérapeutiques et essais cliniques en France et à l'étranger</u>	31
<i>3-1 - En France</i>	31
3-1-1) Les applications thérapeutiques courantes	31
a) <i>Thérapie cellulaire par cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et du sang périphérique</i>	
b) <i>Les greffes de cellules souches hématopoïétiques issues de sang de cordon ombilical (sang placentaire)</i>	
3-1-2) Les essais cliniques	33
a) <i>Les maladies du système nerveux central</i>	
b) <i>Les maladies cardiaques</i>	
c) <i>Les lésions de la peau</i>	
<i>3-2 - A l'étrange</i>	36
3-2-1) Aux Etats-Unis	36
3-2-2) Au Canada	36

3-2-3) En Belgique	36
3-2-4) En Allemagne	37
3-2-5) En Autriche	37
3-2-6) En Italie	37

4) Bilan de la recherche sur les cellules souches adultes 39

4-1 - *Des avantages incontestables* 39

4-1-1) Une meilleure tolérance immunitaire dans certains cas	39
4-1-2) Un moindre risque de cancer en greffe autologue	39
4-1-3) Une plus grande stabilité chromosomique	40
4-1-4) Des réticences éthiques moins problématiques	40

4-2 - *De vrais défis pour l'avenir* 40

4-2-1) Les difficultés de localisation des cellules souches dans les tissus et les organes	40
4-2-2) La faible capacité de prolifération <i>in vitro</i>	40
4-2-3) Une réelle plasticité ?	41
4-2-4) Une moindre efficacité	41
4-2-5) Un risque cancérigène faible mais présent	41
4-2-6) La recherche fondamentale à visée cognitive	41

4-3 - *Des cellules souches adultes à l'intérêt sous-estimé?* 42

CHAPITRE II - LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES 43

1) Que sont les cellules souches embryonnaires ? 43

1-1 - *Définitions et Identification* 43

1-2 - *Les sources de cellules souches embryonnaires en France* 46

1-2-1) L'importation de cellules souches embryonnaires	46
1-2-2) Les embryons surnuméraires	47
1-2-3) L'assistance médicale à la procréation est une source d'embryons surnuméraires	47
a) <i>l'insémination artificielle</i>	
b) <i>La fécondation in vitro (FIV)</i>	
1-2-4) Embryons surnuméraires disponibles pour la recherche	49

2) Promesses et difficultés de l'utilisation des cellules souches embryonnaires 51

2-1 - *Les potentialités sont pourtant prometteuses* 51

2-1-1) Une source potentiellement illimitée et aisément accessible si on en décide ainsi	51
--	----

2-1-2) Des cellules pluripotentes et de flexibilité supérieure	52
2-1-3) Grande capacité de proliférer <i>in vitro</i>	52
2-1-4) Immortelles en culture	52
2-2 - Des obstacles à l'utilisation des cellules souches embryonnaires	52
2-2-1) L'expression des marqueurs HLA	52
2-2-2) Le risque carcinogène*	53
2-2-3) Les quantités et qualités des cellules souches embryonnaires nécessaires pour couvrir les besoins potentiels	53
2-2-4) La pureté des lignées	54
2-2-5) Un questionnement éthique problématique	54
3) <u>Applications thérapeutiques en France et à l'étranger des cellules souches embryonnaires</u>	56
3-1 - La recherche à finalité thérapeutique	56
3-1-1) La thérapie cellulaire à partir de cellules souches embryonnaires	56
a) La maladie de Parkinson	
b) Le diabète	
c) Les insuffisances cardiaques	
3-1-2) Usage des cellules souches embryonnaires en pharmacologie	59
a) Tester de nouvelles molécules par le criblage à haut débit « screening »	
b) Améliorer les tests toxicologiques	
3-2 - La recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires	61
3-2-1) Mieux connaître le développement embryonnaire	61
3-2-2) Mieux connaître certaines pathologies	61
3-2-3) Obtenir des cellules germinales	61
3-3 - L'Union européenne et les recherches sur les cellules souches embryonnaires	62
3-3-1) Dans le cadre du 6ème Programme Cadre Recherche et Développement	62
3-3-2) Le 7ème Programme Cadre Recherche et Développement	62
4) <u>Enjeu économique de l'utilisation des cellules souches embryonnaires</u>	63
4-1 - La brevetabilité des inventions à partir des cellules souches	63
4-2 - Les cellules souches embryonnaires et l'industrie	64
CHAPITRE III - LE CLONAGE THERAPEUTIQUE	65
1) <u>Définitions et enjeux du clonage thérapeutique</u>	65
1-1 - Qu'est-ce que le clonage ?	65
1-1-1) Qu'est-ce qu'un clone ?	65
1-1-2) Le clonage par scission gémellaire de l'œuf fécondé	66

1-1-3) Le clonage par transfert de noyau cellulaire	67
1-2 - Qu'est-ce que le « clonage thérapeutique » ?	69
1-2-1) Le clonage dit thérapeutique ne peut être procréatif	69
1-2-2) Le clonage thérapeutique permet la production de connaissances scientifiques	69
1-2-3) Le clonage thérapeutique, un rempart contre le clonage reproductif ?	71
1-3 - L'embryon, principal protagoniste	72
2) <u>Avancées et difficultés du clonage thérapeutique</u>	76
2-1 - Les espoirs nourris par le clonage chez l'animal	76
2-1-1) Le clonage chez l'animal : résultats	76
2-1-2) Les enseignements du clonage chez l'animal	77
2-1-3) Quelques difficultés techniques mieux comprises	79
2-2 - L'intérêt scientifique du clonage thérapeutique	80
2-2-1) Obtenir des cellules souches en quantité	80
2-2-2) Contourner la barrière immunologique	80
2-2-3) Accéder à des cellules souches pathologiques	80
2-3 - La recherche fondamentale, indispensable pour résoudre les inconnues	82
2-3-1) Les difficultés techniques à lever	82
a) La faisabilité	
b) Maîtriser le processus de différenciation	
c) Maîtriser le vieillissement accéléré	
d) La disponibilité des ovocytes	
2-3-2) L'expérience à l'étranger	84
a. Les résultats obtenus à l'étranger	
b. L'affaire Coréenne et ses conséquences	
Conclusion partielle	86
PARTIE II : DEBAT ETHIQUE ET IMPLICATIONS JURIDIQUES	87
Introduction	87
CHAPITRE I - LES TERMES DU QUESTIONNEMENT ETHIQUE	88
1) <u>Quelques points de débat spécifiques aux cellules souches adultes</u>	88
1-1 - L'utilisation autologue des cellules du sang de cordon	88
1-2 - L'utilisation hétérologue des cellules souches adultes	88

2) <u>Un débat éthique vif concernant les cellules souches embryonnaires</u>	90
<i>2-1 - Un débat préalable : le choix des mots</i>	90
<i>2-2 - La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires : des arguments contradictoires</i>	91
2-2-1) Les arguments en faveur d'un interdit absolu	91
a) <i>Le concept du continuum de la vie</i>	
b) <i>L'embryon est protégé par le principe de dignité</i>	
2-2-2) Les arguments en faveur d'une autorisation encadrée des recherches	93
a) <i>Le statut de l'embryon en débat</i>	
b) <i>L'embryon défini par sa finalité : en faveur de l'autorisation encadrée des recherches</i>	
c) <i>Les recherches au bénéfice de l'embryon</i>	
d) <i>L'embryon ne peut être réduit aux cellules souches embryonnaires</i>	
3) <u>Le clonage thérapeutique en questions</u>	102
<i>3-1 - La création d'embryons à des fins non reproductives</i>	102
3-1-1) Vers une réification absolue des embryons	102
3-1-2) L'embryon cloné par transfert nucléaire est-il assimilable à un embryon humain ?	102
<i>3-2 - Les risques techniques et éthiques liés au clonage thérapeutique</i>	103
3-2-1) La première étape vers le clonage reproductif	104
3-2-2) L'instrumentalisation des femmes	105
3-2-3) La thérapie autologue ou l'abandon des principes de solidarité	106
<i>3-3 - Justifications éthiques du clonage thérapeutique</i>	106
3-3-1) La finalité thérapeutique peut-elle justifier la transgression ?	106
3-3-2) Servir la recherche et acquérir des connaissances fondamentales essentielles	106
CHAPITRE II – LES PRISES DE POSITIONS DES INSTANCES CONSULTATIVES ET DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE	108
1) <u>L'avis du Comité Consultatif National d'Éthique</u>	108
<i>1-1 - L'utilisation des cellules souches de sang de cordon en usage hétérologue : l'extension des indications du diagnostic préimplantatoire (DPI)</i>	108
<i>1-2 - L'utilisation du sang de cordon en usage autologue</i>	109
<i>1-3 - La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires</i>	109
1-3-1) Le CCNE est favorable aux recherches sur les cellules souches compte tenu des enjeux thérapeutiques	110

1-3-2) La création <i>de novo</i> d'embryons humains à d'autres fins que la conduite d'un projet parental doit être exclue	110
1-3-3) Le transfert nucléaire se justifie par ses enjeux thérapeutiques, mais la prudence s'impose	110
2) <u>La Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)</u>	112
<i>2-1 - Favorable à la recherche sur les embryons surnuméraires</i>	112
<i>2-2 - Opposée au transfert nucléaire</i>	112
3) <u>L'Académie des sciences et l'Académie nationale de Médecine</u>	113
4) <u>Le Groupement européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE)</u>	113
<i>4-1 - Les principes éthiques guidant la démarche des instances européennes</i>	113
<i>4-2 - Acceptabilité éthique des recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires</i>	114
<i>4-3 - L'autorisation du clonage thérapeutique est prématurée</i>	114
<i>4-4 - La création, pour la recherche, d'embryons issus de la fusion de gamètes est inacceptable éthiquement</i>	114
<i>4-5 - La question de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines</i>	115
Avis du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine sur les aspects éthiques du clonage non reproductif	116
CHAPITRE III – LE CHOIX DES FONDEMENTS JURIDIQUES POUR L'AVENIR	124
1) <u>Situer les limites dans lesquelles le droit doit s'adapter à la société</u>	124
2) <u>Déterminer sur quels critères, objectifs ou subjectifs, doit se fonder la protection de l'embryon</u>	124
3) <u>Choisir entre l'édition de principes inconditionnels ou l'adoption de la théorie du « droit flou » ou « droit vivant »</u>	125
Conclusion partielle	127

PARTIE III : DROIT COMPARE ET DROIT INTERNATIONAL	128
Introduction	128
CHAPITRE I - ELEMENTS DE DROIT COMPARE	129
1) <u>Les pays qui autorisent les recherches sur l'embryon</u>	129
<i>1-1 - Justifications éthiques de l'autorisation des recherches sur l'embryon</i>	129
1-1-1) Légitimation des recherches sur l'embryon par leur finalité	129
1-1-2) La définition de l'embryon comme critère de justification	130
1-1-3) Des garanties de transparence comme pendant législatif	130
<i>1-2-Présentation des pays autorisant les recherches sur l'embryon et le clonage thérapeutique</i>	131
1-2-1) En Europe	131
a) Le Royaume Uni	
b) La Belgique	
c) La Suède	
1-2-2) En Amérique du Nord	136
a) Le Canada	
b) Les Etats - Unis	
1-2-3) En Asie	137
a) Le Japon	
b) La Chine	
2) <u>Les pays qui interdisent toute recherche</u>	139
<i>2-1 - Fondements de l'interdiction</i>	139
<i>2-2 - Les dispositifs législatifs qui en découlent</i>	140
3) <u>Les pays à politique intermédiaire</u>	141
<i>3-1 - En Amérique du Sud</i>	141
<i>3-2 - En Océanie</i>	141
<i>3-3 - En Europe</i>	141
4) <u>Les pays qui prévoient à court terme une évolution de leur législation</u>	144
<i>4-1 - La recherche sur les embryons surnuméraires</i>	144

<i>4-2 - Le transfert nucléaire</i>	145
CHAPITRE II - INSTRUMENTS INTERNATIONAUX : UN CONSENSUS INTROUVABLE	147
1) <u>Absence de normes universelles et contraignantes relatives à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires</u>	147
<i>1-1- Des débats focalisés sur le clonage à finalité reproductive</i>	147
<i>1-2- L'initiative franco-allemande devant l'ONU avortée et la Déclaration internationale portant interdiction du clonage humain</i>	148
2) <u>La Convention de biomédecine du Conseil de l'Europe et son protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains</u>	149
<i>2-1- La Convention de biomédecine dite « Convention d'Oviedo »</i>	149
<i>2-1-1) L'article 18-1 autorise, sous conditions, la recherche sur l'embryon et la constitution de lignée de cellules souches</i>	149
<i>2-1-2) L'article 18.2 interdit la constitution d'embryons à fin de recherche</i>	150
<i>2-2 - Le protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains</i>	150
<i>2-3 - La France souhaite ratifier la convention de biomédecine et son protocole additionnel relatif au clonage</i>	151
Conclusion partielle	154
RECOMMANDATIONS	155
GLOSSAIRE	158
ANNEXES	166
Annexe 1 : Cadre juridique instauré en 1994 et révisé par la loi du 6 août 2004	169
Annexe 2 : Liste des personnes auditionnées ou entendues	186
Annexe 3 : Contributions	191
Annexe 4 : Rapport et proposition de loi relatifs à la bioéthique	232
Annexe 5 : Liste des tableaux et figures	240

- PARTIE I - PRESENTATION GENERALE :
AVANCEES DE LA RECHERCHE DANS LES DOMAINES DES
CELLULES SOUCHES ADULTES, DES CELLULES SOUCHES
EMBRYONNAIRES ET DU CLONAGE THERAPEUTIQUE.

INTRODUCTION

L'objet de cette première partie du rapport est de faire un état des lieux scientifique, en France et dans le monde, de l'avancement des recherches portant sur l'utilisation des cellules souches adultes humaines en auto-ré-injection dans la partie du corps que l'on veut régénérer mais aussi sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires douées de plus fortes potentialités.

Les limites de ses applications thérapeutiques ont fait apparaître l'intérêt éventuel du clonage cellulaire pour disposer de plus de matériel d'étude. Toutefois, en France, le clonage cellulaire à visée thérapeutique (clonage thérapeutique) est légalement interdit et pénalement puni, alors qu'il est autorisé dans plusieurs autres pays.

Le clonage thérapeutique aurait-il plus d'intérêt que l'usage thérapeutique des cellules souches adultes voire des cellules souches embryonnaires ? C'est l'objet second de ce chapitre.

Les rares humains survivants immédiats à l'irradiation massive des bombardements atomiques de 1945 n'ont pas tardé à être épuisés de fatigue, essoufflés et d'une pâleur extrême : tous signes d'une anémie (diminution du taux des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes du sang circulant). Ils ont ensuite souffert d'infections massives par perte de leurs défenses immunitaires dues à la disparition des globules blancs. Ces infections ont parfois été associées à des hémorragies incoercibles, liées à la disparition des plaquettes sanguines indispensables à la coagulation. L'étude de leur moelle osseuse, siège de la reproduction habituelle des globules sanguins et des plaquettes, la révéla désertée de toute cellule hématopoïétique: c'était l'aplasie de la moelle dont sont morts secondairement tous les humains massivement irradiés¹.

C'est à partir de ce sinistre constat et de la comparaison avec la biologie d'individus normaux que des travaux scientifiques plus poussés ont pu mener chez des adultes humains :

- au concept de **cellules « souches »**, capables de se diviser en cas de diminution du taux des cellules circulantes et de donner des lignées de cellules filles. Par un message intercellulaire, chaque division de cellule souche permet de maintenir constant le capital global de cellules et celui de cellules souches,
- au concept de **capacité de régénération cellulaire** de la peau ou du foie en particulier,

¹ Audition du 16 mars 2006: Nicole Le Douarin est Professeure honoraire au Collège de France et Secrétaire perpétuelle de l'Académie des Sciences

- au concept de **transfert par transfusion de cellules souches médullaires** (soustraites par ponction osseuse à des donneurs volontaires capables de régénérer le capital cellulaire prélevé) aux humains soumis à des irradiations massives habituellement létales : c'est la greffe de moelle tentée en France (par G. Mathé et collaborateurs²) pour des irradiés yougoslaves en 1957. La moelle osseuse de ces « greffés » a été progressivement ré-habitée par des cellules génitrices des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes évitant aux greffés la mort par infection et saignements massifs dus à l'aplasie médullaire osseuse.

On savait que l'organisme humain avait la capacité de produire des cellules nouvelles et surtout à régénérer des populations cellulaires constitutives de tissus comme la peau, le sang ou les muqueuses, ou d'organes comme le foie: on sait maintenant qu'il existe des réserves localisées dans les tissus et les organes de cellules dites « souches » parce que dotées, de façon latente, des propriétés spécialisées des tissus ou des organes considérés.

Plusieurs sortes de cellules souches sont différenciées selon l'ordre décroissant de leur potentiel régénérateur et de leurs capacités :

- les cellules souches totipotentes, qui peuvent conduire au développement d'un être humain : ce sont les cellules de l'embryon pendant les premières divisions de l'ovule fécondé;
- les cellules souches pluripotentes, qui ont vocation à former tous les tissus de l'organisme mais qui ne peuvent aboutir à la création d'un individu complet;
- les cellules souches multipotentes, présentes dans l'organisme adulte et qui sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées.

Leurs capacités varient donc avec l'âge de l'embryon : énormes à l'origine, elles se spécialisent au fur et à mesure du développement de l'embryon et de l'apparition des tissus et des organes.

Alors que les cellules souches des adultes sont seulement multipotentes pour la plupart, les cellules souches embryonnaires demeurent fréquemment pluripotentes voire totipotentes. Ces cellules souches ont la capacité de s'autorenouveler : une des cellules filles deviendra une cellule souche en tout point comparable à sa cellule mère ; l'autre par effet d'un message biologique provenant du tissu, se différenciera en une cellule tissulaire spécialisée. C'est du tissu que viennent les messages de différenciation, quelle que soit la nature de la cellule souche.

C'est cette propriété des cellules souches qui est à l'origine du concept de réparation d'un tissu ou du maintien numérique d'une population cellulaire organique ou tissulaire chez un individu adulte. A partir de ce concept de régénération tissulaire ou organique est apparu celui de thérapie cellulaire par dépôt, au niveau de la lésion tissulaire, d'un contingent de cellules souches.

² G. Mathé, J.-L. Amiel, L. Schwarzenberg, A. Cattani, M. Schneider, "Haematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone-marrow transplantation : control of the secondary syndrome, specific tolerance due to the chimerism", *British Medical Journal*, Dec. 28, 1963, pp. 1633-1635

Les recherches menées actuellement sur les mécanismes de communication intercellulaire, sur les mécanismes de différenciation puis de spécialisation cellulaire, sur les conditions de récolte des cellules souches, de leur mise en culture, de leur prolifération, de leur administration locale ou systémique, reposent sur l'idée qu'en maîtrisant leur potentiel régénérateur de nombreuses applications thérapeutiques majeures pourraient voir le jour et permettraient des réparations tissulaires et organiques potentiellement vitales. C'est le fondement de la médecine régénératrice.

CHAPITRE I - LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES ADULTES

L'existence des cellules souches dites adultes* ou somatiques* (pour les différencier des cellules germinales) a été mise en évidence dès les années 50. Depuis quelques années, on a établi leur présence dans plusieurs tissus et organes du corps tels que la peau, le sang, l'intestin ou le système nerveux central... Cela suppose qu'il en existe dans tous les organes même dans ceux où on ne les a pas encore localisées tels que le foie, le rein ou le poumon.

Ce chapitre a pour objet de définir la notion de cellule souche adulte, d'en exposer toutes les caractéristiques et de faire un état des lieux des applications thérapeutiques et des essais cliniques réalisés en France et à l'étranger à partir des cellules souches adultes.

1) Que sont les cellules souches adultes ?

Le concept de cellules souches est apparu dans les années 50, lorsque l'on a découvert et compris que des mécanismes de régénération tissulaire* existaient sans doute dans toutes les structures de l'organisme³. Les cellules humaines adultes sont déterminées à remplir plusieurs fonctions spécifiques, certaines possèdent un potentiel régénérateur certain qui nous permet de nous développer et de préserver notre organisme jusqu'à notre mort. La cicatrisation de la peau en est une illustration parfaite. Ces cellules régénératrices sont appelées les cellules souches adultes : elles existent en faible proportion et servent à conserver et à réparer les cellules des tissus lésés.

Présent dans chaque organe aux côtés de cellules différenciées et fonctionnelles, un contingent de cellules indifférenciées se maintient dans un état quiescent, comme endormi, jusqu'à ce que l'organisme à la suite de lésion, libère des signaux d'activation (facteurs de croissance) provoquant leur division. Ces cellules régénératrices, même peu nombreuses, sont alors capables de réparer les tissus altérés et de maintenir constant le nombre des cellules d'une population donnée. Les cellules souches sont des agents régulateurs. Elles peuvent, grâce à leur capacité d'autorenouvellement, produire des cellules neuves sans que la population de cellules souches ne s'amenuise. Les centaines de milliards de cellules tissulaires ou organiques d'un adulte ne peuvent plus se diviser, elles ne peuvent que mourir et disparaître à la fin de leur durée de vie normale. Vingt millions de cellules de notre organisme procèdent chaque seconde à leur multiplication pour garantir constant un nombre total de cellules souches et de cellules différenciées. Le seul maintien du nombre de globules rouges rend nécessaire deux millions de divisions cellulaires par seconde !

La division des cellules souches peut s'effectuer de manière symétrique - chaque cellule souche en donne deux qui resteront dans leur niche - ou de manière

* Les mots marqués d'un astérisque sont définis dans le glossaire page 158

³ Voir à ce sujet la thèse du prix Nobel François Jacob, dans « Cellules souches et thérapie cellulaire », La lettre de l'Académie des sciences, n°4, été 2002, p.5-8.

asymétrique. Tel est le cas lors d'un mécanisme de régénération tissulaire où l'une des deux cellules filles reste dans la population des cellules souches pour entretenir et renouveler le nombre constant des cellules souches, l'autre rejoignant le groupe de cellules en différenciation (progéniteurs*) ou déjà différenciées⁴. Plus les cellules souches ont de potentialité, plus elles se reproduisent de façon symétrique. Plus les tissus et les organes deviennent différenciés, plus les cellules souches se divisent de façon asymétrique⁵.

De l'état quiescent et indifférencié de la cellule mère, la cellule fille va devenir fonctionnelle au cours d'un processus dit de différenciation* cellulaire lié à l'organe ou au tissu dans lequel elle se trouve. Une cellule différenciée est une cellule capable de remplir une mission précise. Elle se caractérise par une fonction physiologique spécifique, une morphologie particulière et la synthèse d'un ensemble de molécules propres à chaque type de différenciation. Elle acquiert la capacité d'émettre des messages de différenciation. Il existe environ deux cents types de cellules différenciées chez l'homme. C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques dont le rôle est de toute première importance. Elles sont responsables du renouvellement à un taux constant des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Ces cellules sont dispersées dans toute la moelle osseuse hématopoïétique.

Les cellules souches adultes sont multipotentes* car elles peuvent permettre la régénération de plusieurs types de tissus. Contrairement aux cellules souches embryonnaires dites pluripotentes*, leur spectre de différenciation est limité. (Voir Tableau 1 et Figure 1)

Tableau 1 : les cellules souches totipotentes, pluripotentes et multipotentes.

L'ovule fécondé est dit *totipotent** : chacune de ses cellules implantées dans un utérus pourrait devenir un fœtus et aboutir à la naissance d'un être humain.

Ces cellules « pouvant tout », les *blastomères**, sont les premières cellules embryonnaires.

A partir du 4^{ème} jour après la fécondation, les cellules vont commencer à se différencier et à se spécialiser pour former le *blastocyste**.

Le blastocyste est composé d'une centaine de cellules. Il a la forme d'une sphère creuse au fond de laquelle se trouve le monticule du « bouton embryonnaire » dont sont dérivées les *cellules souches embryonnaires**. Les cellules souches embryonnaires ne sont plus capables de donner un individu complet mais ont vocation à produire tous les types de cellules composant les organes et tissus du corps nécessaires au développement harmonieux des organes du fœtus : elles sont *pluripotentes**.

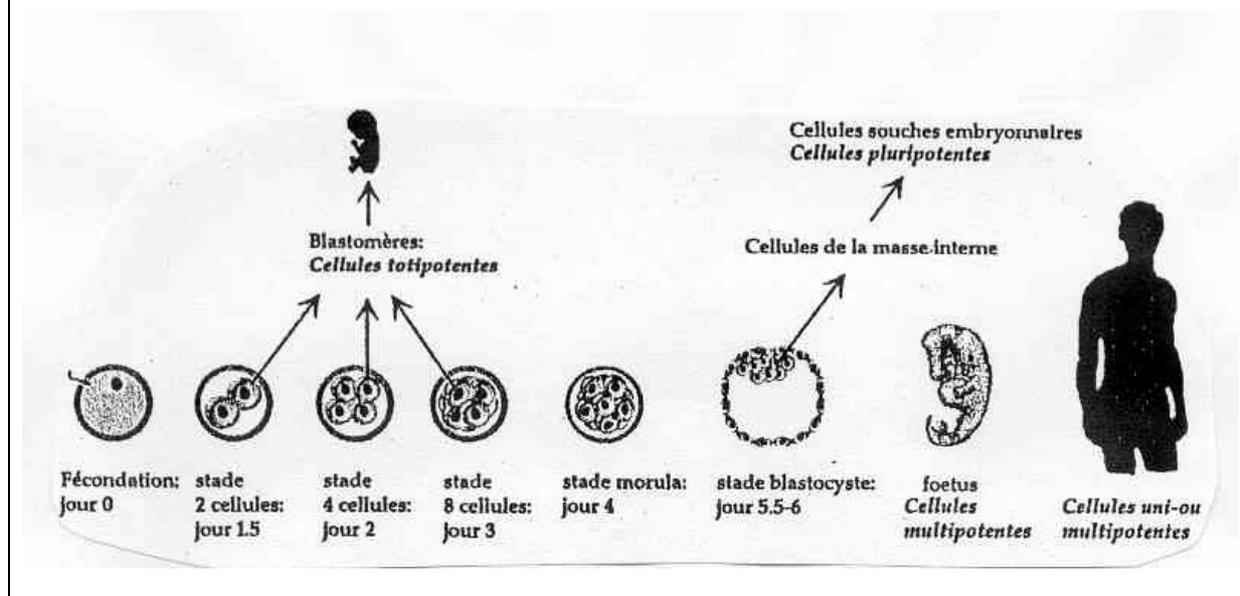
Après la naissance, les cellules souches pluripotentes subissent une spécialisation plus poussée et deviennent des cellules souches *multipotentes** car elles sont capables de régir une fonction tissulaire particulière. Ces cellules souches *multipotentes*, plus spécialisées mais capables de produire différents types de cellules différenciées, sont appelées *cellules souches adultes**, par opposition aux cellules souches embryonnaires.

⁴ A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre - La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, p.217-218

⁵ Audition du 18 mai 2006 : Bertrand Weil, PUPH, est doyen honoraire de la Faculté de médecine de Créteil

Figure 1 : Embryogenèse et potentialité des cellules au cours du développement

Extrait de C. El-Bez, « Notions de biologie sur le clonage » in *Le clonage humain en arguments*, F.Haldemann, H.Potier, S.Romagnoli (dir),ed. Georg, 2005 .



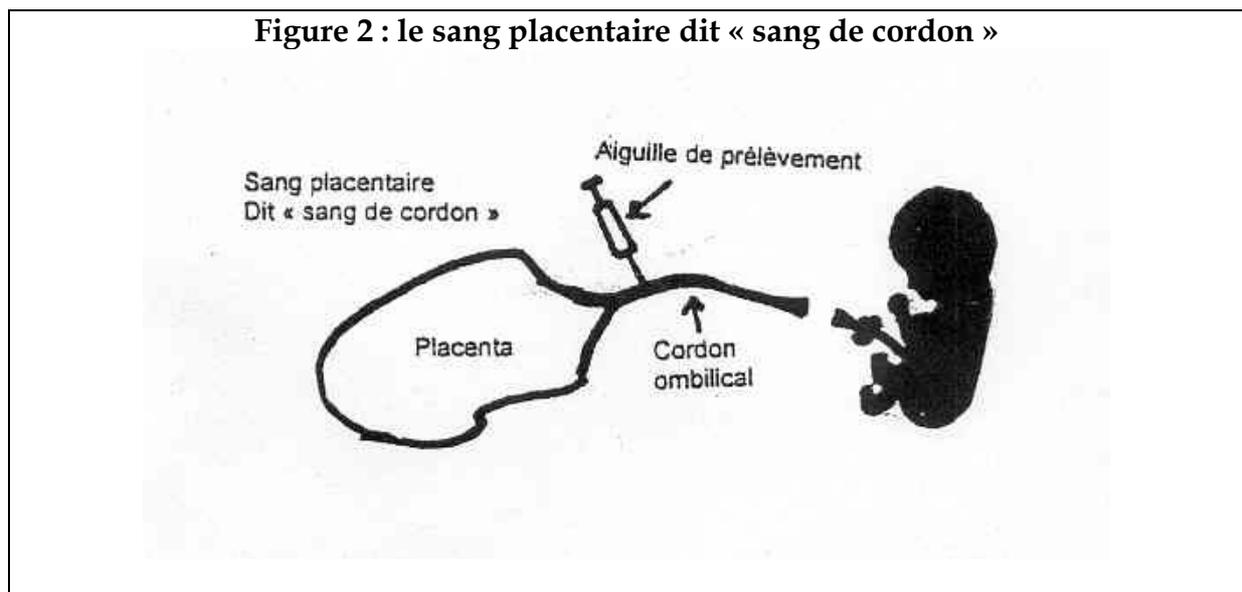
Les cellules souches adultes, présentes dans tous les organes du corps, sont comparables à un stock de cellules indifférenciées. Les cellules souches d'un individu adulte sont multipotentes car elles peuvent, sur simple signal biochimique spécifique envoyé par un organe lésé, se différencier en un type de cellule nécessaire à sa régénération.

2) Démembrement des cellules souches adultes

Par opposition aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes regroupent aussi bien les cellules provenant d'adulte, de nouveau-né que de fœtus. Ensemble assez hétéroclite, il est constitué de cellules à la localisation, la fonctionnalité et la potentialité très variables, d'où la nécessité d'un démembrement tenant compte de cette diversité.

2-1 - Des cellules souches multipotentes entre l'embryon et l'adulte.

2-1-1) Le sang de cordon provenant du placenta (sang placentaire - Figure 2) est une source de cellules souches de potentialité intermédiaire entre celles de l'embryon et celles de l'adulte. Les cellules souches adultes ne sont pratiquement que multipotentes. Les cellules souches embryonnaires apparaissant avant elles dans l'ontogénèse, comportent probablement encore, un taux significatif de cellules pluripotentes.



Ces cellules multipotentes du sang placentaire ont de nombreux avantages par rapport aux cellules souches adultes. D'une part, elles ont plus de potentialités et d'autre part, elles expriment moins d'antigènes du système HLA à leur surface. Ces antigènes d'histocompatibilité revêtent une grande importance puisqu'ils sont les dispositifs par lesquels les cellules souches administrées à un individu pourront être reconnues comme étrangères par son système immunitaire. Toute reconnaissance d'un antigène étranger déclenche un mécanisme de rejet, plus ou moins intense et plus ou moins précoce. Le moindre risque de rejet immunitaire ne permet pourtant

pas d'éviter totalement un recours aux médicaments immunosuppresseurs* selon l'expérience et la pratique de Eliane Gluckman⁶.

Tableau 2 : Le système HLA

Découvert par Jean Dausset, le système majeur d'histocompatibilité comporte des groupes cellulaires portant le nom anglais de *Human Leucocyt Antigen (HLA)*.

Le système majeur d'histocompatibilité a beaucoup de parenté avec les groupes sanguins tout en étant beaucoup plus complexe.

Pour qu'une greffe puisse être tolérée, les cellules greffées doivent posséder les mêmes antigènes HLA que le receveur, ce qui est le cas des jumeaux univitellins (vrais jumeaux). Dans toutes les autres situations de greffe, le système immunitaire du receveur reconnaissant des antigènes étrangers met en œuvre une procédure de rejet. Les médicaments immunosuppresseurs interviennent, selon la molécule présente, sur des phases du processus de rejet. Pour empêcher ce processus de se développer, l'association de plusieurs molécules d'immunosuppresseurs est nécessaire.

Les cellules souches adultes expriment fortement les antigènes du système HLA et induisent plus facilement des phénomènes de rejet que les cellules souches provenant du sang placentaire.

Comme le fait remarquer Eliane Gluckman, il semble bien que le sang de cordon recèle aussi des cellules pluripotentes appelées *Umbilical Stem Cord Cell (USCC)*. Ces cellules ont plus de potentiel pour aboutir à la création des différents types de tissus et d'organes. Toutefois, ces cellules, indispensables au développement de l'embryon ; seraient présentes en faible proportion, seraient difficiles à individualiser, à cultiver et à congeler.

2-1-2) Les cellules souches fœtales. Les organes et les tissus prélevés lors des Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) comportent un important contingent de cellules souches. Ces cellules souches fœtales comprennent une moindre proportion de cellules pluripotentes qu'au stade embryonnaire. Leur capacité d'auto-renouvellement serait particulièrement efficace pour régénérer de la peau.

Cependant, les cellules fœtales posent certaines questions d'importance pour leur utilisation thérapeutique. Même si les problèmes immunologiques sont relégués au second plan en raison de la moindre expression des antigènes HLA, le recueil de ce type de tissus présente un défi moins éthique que technique (lourdeur de la procédure, matériel nécessaire à l'intervention).

⁶ Audition du 6 avril 2006 : Eliane Gluckman est Professeur des Universités Praticien hospitalier (PUPH), hématologue, spécialiste des cellules hématopoïétiques de sang de cordon à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

2-2- Les cellules souches chez la personne adulte.

Les cellules souches adultes sont probablement présentes et dispersées dans tous les organes du corps humain adulte. Plus ou moins rassemblées dans des micro-environnements improprement appelés « niches », elles participeraient à la régénération de l'organe ou des tissus où elles sont situées en fonction des signaux biochimiques (facteurs de croissance spécifiques) envoyés et reçus. Certains auteurs pensent que les cellules souches sont réellement multipotentes et que transférées dans un organe où elles recevraient des signaux spécifiques de développement, elles seraient capables de provoquer la régénération du tissu ou de cet organe bien qu'elles proviennent d'un autre⁷.

La localisation et l'identification des cellules souches dans tout le corps ne sont pas actuellement complètement réalisées. Il reste à établir les organes où il est possible d'identifier suffisamment, et d'isoler pour les prélever, des cellules souches. En l'état actuel des connaissances, c'est un premier défi de taille.

Cette partie a pour objet de faire un état des lieux des types de cellules souches adultes connues ainsi que des niches identifiées.

2-2-1) Différents types de cellules souches adultes sont présents dans la moelle osseuse.

a) Les cellules souches hématopoïétiques

Elles sont les plus connues. Elles sont capables de se différencier en globules blancs, en globules rouges et en plaquettes. De plus, ce type de cellules partage une origine embryonnaire commune avec les précurseurs d'un autre type de cellules : les cellules endothéliales* tapissant la face interne du cœur, de tous les organes vasculaires et des vaisseaux. L'existence de telles cellules souches, dites hémangioblastes, pouvant se différencier en cellules endothéliales comme en cellules sanguines, semblent persister non seulement dans la moelle osseuse mais aussi dans le foie en particulier chez le jeune enfant voire chez l'adulte.

Placées dans un organe ou un tissu différent, les cellules souches hématopoïétiques peuvent aussi engendrer du muscle⁸, du foie⁹ ou des cellules nerveuses.

Ces cellules peuvent être extraites de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un patient pour lui être injectées autant que de besoin. On peut envisager la même pratique à partir d'un donneur apparenté ou non, et mieux à partir de sang de cordon.

⁷ A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre - La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, p.218-223.

⁸ G. Ferrari, G. Gusella-de Angelis, M. Coletta, E. Paolucci, A. Stormaiuolo, G. Cossu, F. Maxilio, « Muscle regeneration by bone-marrow derived myogenic progenitors », Science, 279, pp. 1528 - 1530.

⁹ B.E. Petresen, W.C. Bowen, K.D. Patrene, W.M. Mars, A.K Sullivan, N. Murase, S.S Boggs, J.S Greenberger, J.P. Goff « Bone marrow as potential source of hepatic oval cells », Science, 284, pp. 1668-1170.

b) Les cellules souches mésenchymateuses

Ce sont des cellules d'origine embryonnaire. Elles proviennent de cette structure particulière de l'embryon que l'on appelle le mésenchyme*. On en trouve des reliquats chez le fœtus particulièrement dans les capsules synoviales. Placées dans des conditions favorables, elles peuvent se différencier en différents tissus tels que le muscle, le tissu conjonctif ou le sang. On sait aussi depuis un article publié en 1999, qu'elles peuvent engendrer du cartilage, de l'os, des tendons et même du tissu adipeux¹⁰. Les résultats de ces expériences pratiquées chez l'animal pourraient ouvrir des perspectives très prometteuses s'ils se confirmaient chez l'homme. Ce serait particulièrement intéressant si l'on était capable de prélever les cellules régénératrices des tissus adipeux pour les planter dans un organe lésé.

c) Les progéniteurs des cellules endothéliales

Il semble aussi que des progéniteurs des cellules endothéliales aient été identifiés dans la moelle. A l'heure actuelle, un doute subsiste sur leur origine précise : proviennent-ils d'un précurseur commun avec les cellules souches hématopoïétiques ou bien avec les cellules souches mésenchymateuses ? Néanmoins, nombre d'expériences chez l'animal confirment les possibilités ouvertes par leur utilisation. Ainsi, chez l'animal, l'injection de cellules souches médullaires, contenant par conséquent ces progéniteurs endothéliaux, s'est montrée bénéfique pour favoriser la revascularisation, soit le rétablissement de la circulation sanguine, dans des lésions cérébrales, rétiniennes et cardiaques¹¹. Ces cellules auraient même permis de stimuler la régénération des cellules sécrétrices d'insuline chez un animal diabétique. Cela n'a pas, pour le moment, permis d'envisager des applications chez l'homme. Compte tenu du nombre d'affections humaines liées à des problèmes de vascularisation des tissus, l'intérêt de ces progéniteurs de cellules endothéliales peut devenir particulièrement important.

2-2-2) Les cellules souches permettant le renouvellement de la peau et du muscle

La **peau** illustre parfaitement l'activité de régénération permanente de notre organisme.

La couche superficielle de la peau, l'épiderme, fait l'objet d'une régénération rapide qui part d'une population de cellules souches localisées dans la couche la plus profonde de l'épiderme et les bulbes pileux. Ces cellules souches ont un potentiel de prolifération important qui s'élève à $1,7 \times 10^3$ **puissance 38**. Elles ont pour rôle de renouveler non seulement les cellules défectueuses de l'épiderme mais aussi celles des glandes sudoripares, des glandes sébacées et des phanères (poils, ongles).

Le **muscle** fournit aussi un modèle d'organe doté de très grandes capacités régénératrices. Jusqu'à récemment, on a pu croire que ces cellules souches étaient

¹⁰ M.F. Pittenger, A. Mackay, S.C. Beck, R.K. Jaiswal, R. Douglas, J.D. Mosca, M.A. Moorman, D.W. Simonetti, S. Craig, D.R. Marshak, « Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. », *Science*, 284, pp. 143-147.

¹¹ Voir A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre - La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, p214.

unipotentes* dans les muscles mais c'est le message de différenciation tissulaire qui semble prédominant. Les cellules dites « satellites », situées à l'extérieur des myofibres constituant le muscle, dérivent de cellules souches musculaires multipotentes capables de générer aussi d'autres types cellulaires comme des cellules sanguines et vasculaires.

2-2-3) L'intestin, le poumon, le foie et les reins.

La bonne connaissance des cellules souches intestinales n'a d'égale que la mauvaise caractérisation des cellules souches hépatiques ainsi que des cellules souches du poumon et du rein.

La présence des cellules souches dans la muqueuse de l'intestin permet probablement la régénération des entérocytes, des glandes muqueuses et des autres structures de l'intestin.

En revanche, les cellules souches qui ne peuvent manquer d'exister dans le **poumon** pour faire face aux nombreuses agressions biochimiques ou mécaniques auxquelles ils sont soumis quotidiennement, n'ont pas encore été identifiées ni isolées. Des résultats encourageants ont néanmoins été obtenus chez l'animal.

Quant à la cellule souche **hépatique** elle reste encore inconnue. Son rôle est indéniable vu la capacité légendaire¹² de régénération du foie mais elle reste pour l'instant invisible¹³. Elle serait à l'origine des hépatocytes mais aussi des cellules des canaux biliaires.

Les **cellules souches du rein** font l'objet de recherches afin d'arriver à les identifier et à les localiser. A l'heure actuelle, elles sont encore inconnues même si leur existence ne semble pas faire de doute au vu de l'hypertrophie compensatrice du rein sain restant après l'ablation d'un rein (néphrectomie unilatérale)¹⁴.

2-2-4) Des découvertes récentes : le cœur, l'œil et le pancréas

Philippe Ménasché¹⁵ a indiqué que des cellules souches auraient été découvertes dans le **cœur**. Néanmoins les essais cliniques actuels pour trouver une thérapeutique à des maladies cardiaques tel que l'infarctus, utilisent des cellules souches adultes de moelle osseuse. L'application pratique de cette méthode, rend nécessaires de nombreux essais complémentaires.

Selon de récentes publications, des cellules précurseurs pouvant se transformer en îlots de Langerhans - les cellules responsables de la sécrétion d'insuline dans le **pancréas**- auraient été identifiées. Toutefois, si l'on était capable d'isoler des cellules précurseurs responsables de la sécrétion d'insuline, d'extraordinaires perspectives thérapeutiques de traitement du diabète pourraient être envisagées. Les recherches, actuellement à un stade fondamental, ne permettent pas d'ouvrir de telles perspectives.

¹² Zeus, pour punir Prométhée d'avoir dérobé le feu sacré, l'enchaîna sur le Caucase où un aigle lui rongait le foie, lequel ne cessait de repousser.

¹³ Audition du 9 mars 2006 : Anne Weber est Directeur de Recherche à l'INSERM (Unité 804).

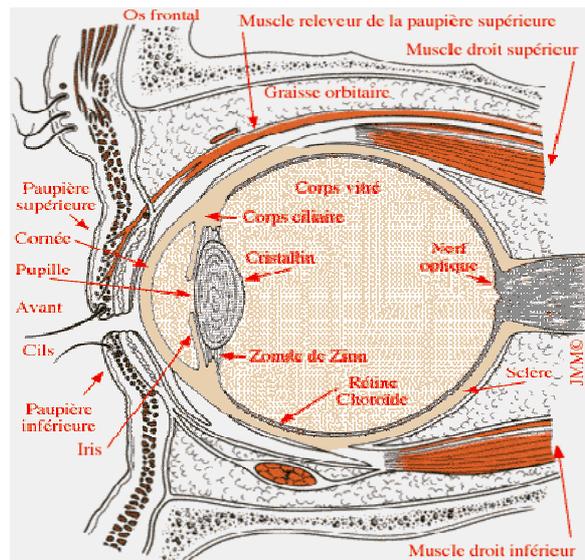
¹⁴ Audition du 18 mai 2006 : Bertrand Weil, PUPH, est doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Créteil

¹⁵ Audition du 30 mars 2006 : Philippe Ménasché, PUPH, est chirurgien cardiaque à l'hôpital Georges Pompidou et Directeur d'une Unité de l'INSERM sur les cellules souches musculaires et les pathologies cardiaques.

Enfin, José Sahel¹⁶ a fait état, des résultats auxquels était parvenue son équipe de l'hôpital des Quinze-Vingts. Des cellules souches adultes ont été localisées dans la zone ciliaire de l'œil (Figure 3).

Les cellules de la zone du corps ciliaire de l'œil peuvent être utilisées pour leur effet paracrine* sur des cellules souches. C'est-à-dire qu'au lieu de remplacer et de régénérer par elle-même les cellules défectueuses, elles activent par contiguïté le processus de régénération.

Figure 3 : Schéma en coupe d'un œil - le corps ciliaire



Il existe des cellules souches adultes dans tous les organes du corps, ce qui leur permet de se régénérer et de se réparer tout au long de la vie. Les recherches actuelles permettent de localiser un certain nombre de lieux de survie de cellules souches adultes voire de caractériser leur fonctionnalité.

Ces cellules font preuve d'un tel potentiel de régénération qu'elles ouvrent des perspectives de recherche et de thérapeutiques très prometteuses.

¹⁶ Audition du 6 avril 2006 : José Sahel, PUPH, est ophtalmologiste, spécialiste de la rétine, Chef de service au Quinze-Vingts.

2-3 – Des cellules souches adultes au potentiel pluripotent

Les espoirs, les expériences et les tentatives de traitement (page 31) à partir des cellules souches adultes sont fondés sur leur éventuelle plasticité*. Ce serait grâce à leur possibilité de re-programmation que l'on pourrait les greffer dans n'importe quel organe lésé pour qu'elles le régénèrent.

Cependant, le phénomène de fusion* parfois observé pourrait rendre compte de cette pluripotence. Enfin, la pluripotence de certaines cellules souches adultes semblent avoir été mise en évidence à travers les *Multipotent Adult Progenitor Cells* (MAPC).

2-3-1) Le mécanisme de fusion

Le mécanisme de fusion cellulaire s'observe couramment dans l'organisme. Par exemple, les myoblastes fusionnent les uns avec les autres pour constituer des fibres musculaires possédant un grand nombre de noyaux. Lorsqu'une cellule différenciée fusionne avec une cellule indifférenciée, celle-ci est comme « reprogrammée » par la cellule différenciée. La confusion peut donc s'installer : les cellules souches adultes sont-elles vraiment douées de plasticité?

Un article¹⁷ publié dans *Nature* en 2003 semble démontrer que des phénomènes, auparavant attribués à la plasticité des cellules souches adultes, résultent en fait de phénomènes de fusion. Dans cet exemple, il s'agit du repeuplement du foie de souris par des cellules souches hématopoïétiques. Sur des souris atteintes d'une très grave maladie du foie, ont été greffées des cellules de moelle d'une souris normale. On a alors observé que le foie avait été repeuplé par des hépatocytes qui, contrairement à ceux de l'animal malade, ne s'autodétruisent pas en permanence.

Néanmoins, Axel Kahn et Fabrice Papillon estiment dans leur ouvrage que la fréquence spontanée des phénomènes de fusion cellulaire « apparaît très faible, au moins dans les tissus normaux et ne semble pas en mesure d'expliquer tous les résultats publiés. »¹⁸

2-3-2) Des cellules authentiquement pluripotentes chez l'adulte : les MAPC

Un certain nombre d'équipes dans le monde tentent aujourd'hui de démontrer que des cellules souches aux caractéristiques proches de celles des cellules souches embryonnaires existent toujours chez l'adulte. Localisées dans divers tissus, elles seraient cependant très rares.

Par exemple, aux Etats-Unis, une équipe de l'Iowa¹⁹ a réussi à isoler des cellules souches de peau qui, injectées à des embryons de souris, ont participé à la constitution des différents organes de l'animal. Ces cellules souches, en vertu des définitions données plus haut (Tableau 1) ne sont pas seulement multipotentes mais bien pluripotentes, comme les cellules souches embryonnaires.

¹⁷ X. Wang ; H. Willenbring ; Y. Akkari et al., "Cell Fusion is the Principal source of Bone-Marrow-Derived Hepatocytes", *Nature*, 2003, vol 422, p. 897-901.

¹⁸ A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre – La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, p. 225

¹⁹ L. Lrang, J.R. Bickenbach, « Somatic Epidermal Stem Cells Produce Multiple Cell Lineage During Development », *Stem Cells*, 2002, vol. 20, p. 21-31.

Les résultats les plus notables sont certainement ceux obtenus par l'équipe d'une biologiste belge à l'université de Minneapolis, Catherine Verfaillie. Par un article paru en 2002 dans *Nature*²⁰, son équipe démontre qu'il existe dans la moelle osseuse, voire dans tous les organes, un type de cellules précurseurs qui ne peuvent pas vraiment être distinguées des cellules souches mésenchymateuses. Existant en petit nombre certes, elles peuvent devenir pluripotentes dans des conditions de culture précises : elles ont été nommées MAPC ou *Multipotent Adult Progenitor Cells*. Bien entendu, les propriétés dont se dotent ces cellules, même très impressionnantes tant en culture que chez la souris, ne sont apparues qu'en laboratoire. On ne peut donc présumer de leur existence telle quelle, directement dans l'organisme.

Cette découverte bien que très difficilement reproductible a suscité un vif intérêt dans la communauté scientifique, militant en faveur de la recherche sur les cellules souches adultes dont les potentialités sont peut être plus importantes que présumées. Il pourrait exister des cellules souches au potentiel embryonnaire dans l'organisme adulte, ce qui représenterait de formidables perspectives pour la médecine régénératrice.

1 - De récentes découvertes ont montré que l'efficacité des greffes de cellules souches adultes ne viendrait peut-être pas uniquement de leur plasticité* mais aussi d'un mécanisme de fusion* entre celles-ci et les cellules différenciées du receveur. Les cellules souches adultes ne jouiraient donc pas nécessairement d'un potentiel de plasticité important.

2 - En 2002, Catherine Verfaillie a démontré, chez la souris, que des cellules souches de la moelle osseuse, appelées MAPC*, bénéficieraient d'un potentiel pluripotent et ressembleraient fort, dans l'organisme adulte, aux cellules souches embryonnaires.

Cette dernière découverte doit encore être prouvée chez l'homme mais elle suscite déjà de grands espoirs thérapeutiques pour la médecine régénératrice.

²⁰ Y.Jiang, B.N. Jahagirdar, R.K. Reinhardt et al., « Pluripotency of Mesenchymal Stem Cells Derived from Adult Marrow », *Nature*, 2002, n°418, p. 41-49.

3) Applications thérapeutiques et essais cliniques en France et à l'étranger, à partir de cellules souches adultes

Après avoir expliqué les potentialités et l'état des connaissances sur les caractéristiques des cellules souches adultes, cette partie dresse un bilan des applications thérapeutiques et des essais cliniques fondés sur l'utilisation des cellules souches adultes.

Si l'on excepte les cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle), la thérapie cellulaire*, soit l'utilisation des cellules souches comme médicament, à partir de cellules souches adultes en est encore à ses balbutiements. L'enjeu premier de la recherche fondamentale actuelle est d'identifier, localiser précisément et récolter ces cellules puis comparer leurs caractéristiques et leurs potentiels. Pour ce faire, des essais cliniques sont nécessaires.

3-1 - En France

3-1-1) Les applications thérapeutiques courantes

Deux types de procédures relèvent désormais de l'application courante. Il s'agit de la thérapie cellulaire recourant aux cellules souches hématopoïétiques* prélevées soit dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique du patient ou d'un donneur, soit du sang de cordon ombilical. Ces deux pratiques possèdent des avantages propres.

a) Thérapie cellulaire par cellules souches hématopoïétiques adultes de la moelle osseuse et du sang périphérique.

Les cellules souches hématopoïétiques, précurseurs des cellules sanguines, peuvent être utilisées pour rétablir des lignées cellulaires sanguines perturbées par la maladie. La thérapie cellulaire à base de cellules hématopoïétiques est la plus ancienne, c'est donc dans ce domaine que les chercheurs bénéficient de la plus grande expérience. Il s'agit de la greffe de moelle soit autogreffe*, soit allogreffe*.

La technique de la thérapie cellulaire repose sur une procédure en trois temps. Il faut tout d'abord prélever les cellules dans la moelle osseuse du patient ou d'un donneur. Puis préparer le matériau qui va être injecté chez le patient. Enfin, procéder à la greffe elle-même.

Cette technique a beaucoup évolué puisque d'une utilisation exclusive des cellules souches hématopoïétiques prélevées dans la moelle osseuse, on est passé à des prélèvements diversifiés dans le sang périphérique. Plus récemment, l'isolement de cellules souches à partir du sang de cordon placentaire pourrait donner, en particulier chez l'enfant, des résultats très prometteurs.

Ces prélèvements peuvent provenir du patient lui-même. Ils auraient l'avantage d'assurer une situation de greffe autologue* (autogreffe). Pour cela, il faut provoquer une forte régénération des cellules souches par la moelle du patient et récolter ces cellules dans le sang circulant. On peut obtenir la présence d'un taux significatif de cellules souches circulantes chez un donneur volontaire après lui avoir administré des quantités suffisantes de facteurs de croissance hématopoïétique.

Dans le cas d'une allogreffe, provenant d'un donneur apparenté ou non, les cellules souches doivent être isolées de prélèvements de moelle osseuse.

Pour le sang de cordon, le prélèvement se fait évidemment en situation allogénique, même si circule l'idée de banque de sang de cordon en vue d'usage autologue. Le sang prélevé à la naissance serait conservé congelé en cas de maladie pour l'enfant devenu grand²¹. De telles banques existent aux Etats-Unis. Pourtant, elles représentent un coût extraordinaire pour une probabilité d'usage très faible sachant qu'aucun résultat scientifique n'a démontré l'efficacité de cette méthode.

- Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être utilisées dans deux situations différentes. En situation autologue* sont traitées certaines hémopathies malignes telles que les lymphomes, les myélomes et quelques leucémies...ou certaines tumeurs solides telles que le cancer du sein ou les neuroblastomes. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques servent pour compenser les effets délétères sur la moelle osseuse des chimiothérapies massives visant à éradiquer la tumeur.

En situation allogénique, sont traitées à la fois certaines hémopathies malignes mais aussi certains déficits constitutionnels ou acquis, du tissu hématopoïétique tels que les aplasies médullaires, les déficits immunitaires ou les hémoglobinopathies.

- Aujourd'hui, en France, 75% des greffes de moelle, soit 2900 malades par an, sont des greffes autologues de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang périphérique du patient en état de régénération après une chimiothérapie massive. Elles ont connu une progression importante ces dernières années et ont vocation à rester majoritaires parmi les greffes de moelle²².

- Les allogreffes, représentent quant à elles, 25% de l'ensemble des greffes de moelle effectuées dont la source essentielle de cellules souches hématopoïétiques reste le sang périphérique (46% des greffons) rapidement suivie par la moelle osseuse.

b) Les greffes de cellules souches hématopoïétiques adultes issues de sang de cordon ombilical (sang placentaire).

- Il est incontestable que les greffes de cellules souches hématopoïétiques issues du sang placentaire se développent pour représenter aujourd'hui 7,6% des greffons.

Leur augmentation est due aux propriétés tout à fait intéressantes de ces cellules. Tout d'abord, elles sont caractérisées par leur immaturité immunologique. C'est un avantage en terme de non-rejet du greffon chez le receveur qui peut même recevoir une greffe non totalement identique à ses propres caractéristiques HLA. Ensuite, elles possèdent l'avantage de fournir une source quasi inépuisable de cellules tout en étant immédiatement disponible, ce qui a pour conséquence de réduire considérablement le délai d'attente de greffe. Enfin, le taux de contamination par certains agents infectieux est très faible.

²¹ Voir les articles parus dans la presse espagnole : « Las células madre de Leonor, en EE UU », La Razón, 27 février 2006 - « Cordon umbilical, el proceso en directo de una donación », ABC, 5 mars 2006

²² Rapport d'activité de l'Agence de Biomédecine, Partie 2 : Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France, chapitre cellules, 2004 consultable en ligne : www.agence-biomedecine.fr

Actuellement, selon Eliane Gluckman, le réseau de sang de cordon comprend trois banques chargées de la collecte et de la validation des unités de sang de cordon. Elles sont situées à Besançon, à Bordeaux et à Paris (Hôpital Saint-Louis). Une banque de cryoconservation à long terme est localisée à Annemasse.

- La source de cellules souches hématopoïétiques que représente le sang de cordon est encore très peu utilisée à cause du coût que représente une banque universelle de sang de cordon. D'autre part, les unités de sang de cordon prélevées sont souvent assez pauvres en cellules souches hématopoïétiques. Par conséquent, elles ne peuvent être utilisées efficacement que chez les enfants et les patients de moins de 40 kilos, ce qui réduit considérablement leur champ d'utilisation.

On pourrait bien sûr les faire proliférer de façon artificielle *ex vivo*. Néanmoins, cette manipulation peut avoir des conséquences sur la prise du greffon et notamment sur sa capacité à contribuer à une reconstitution cellulaire complète. Ces technologies d'amplification sont encore mal maîtrisées.

Si elles étaient appelées à se développer, il resterait à surmonter des obstacles scientifiques et techniques.

3-1-2) Les essais cliniques sur les cellules souches adultes

Un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours d'exécution en France. Ils concernent principalement trois types de pathologies : les maladies du système nerveux central, les maladies cardiaques et les lésions de la peau.

a) Les maladies du système nerveux central

Certaines maladies du système nerveux central concentrent de grands espoirs thérapeutiques grâce à l'utilisation, parfois coordonnée avec la thérapie génique, des cellules souches adultes²³.

Si la maladie de Parkinson sera évoquée plus précisément dans le chapitre sur les cellules souches embryonnaires, il faut noter les essais conduits par l'équipe de Marc Peschanski²⁴ pour traiter la chorée de Huntington.

La chorée de Huntington est une affection héréditaire du système nerveux central due à une dégénérescence de certains noyaux gris centraux du cerveau. On a tenté grâce à la thérapie cellulaire et l'implantation *in situ*, de régénérer les neurones affectés par la maladie.

L'essentiel de l'activité expérimentale et clinique de l'équipe de Marc Peschanski s'est porté sur l'utilisation des cellules souches fœtales afin de mettre au point une thérapie cellulaire chez des patients atteints de maladies neurodégénératives. Les

²³ Audition du 16 mars 2006 : Alain Privat est Professeur de médecine ; membre de l'INSERM à Montpellier (Unité 583)

²⁴ Audition du 16 mars 2006 : Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM, Unité 421, « Neuroplasticité et thérapeutique »

premiers résultats positifs obtenus chez trois des patients traités pour leur maladie de Huntington, ont permis de procéder à des essais cliniques sur une centaine de patients. Ceux-ci ont été répartis en deux groupes successifs pour lesquels les essais cliniques ont été différés de 18 mois afin de pouvoir bénéficier des résultats antérieurs. Une fois le bénéfice de cet essai acquis, il sera possible de passer à une application thérapeutique plus large.

Si apparemment cette technique semble bien maîtrisée, des obstacles restent encore à surmonter. Tout d'abord sur le plan logistique. Ces interventions rendent nécessaire la mobilisation de moyens considérables pour chaque patient, le traitement d'un seul patient se faisant en deux temps. L'obtention de cellules souches fœtales ne peut se pratiquer qu'après une interruption volontaire de grossesse (IVG) réalisée la veille de l'opération par un obstétricien formé spécifiquement. Puis ce matériau doit pouvoir suivre toute une chaîne ininterrompue de manipulations, des biologistes au chirurgien. En l'état, dans une même équipe, il n'est possible d'effectuer une intervention que toutes les trois semaines. Le nombre de sujets à traiter étant extrêmement élevé, se posent des problèmes d'accès au traitement. Ces interventions requièrent non seulement une multidisciplinarité des acteurs mais en plus une réelle interdisciplinarité. Seulement dix patients par centre et par an peuvent être traités et il y a actuellement cinq centres en France possédant la technique et les équipes nécessaires à ces interventions. Ainsi, selon une estimation à la hausse de Marc Peschanski et dans l'hypothèse de mobilisation de tous les centres compétents, on ne pourrait recevoir qu'une centaine de patients par an, pour trois cent nouveaux cas par an en France.

Si ce type de thérapie cellulaire s'avérait concluant et possible exclusivement à partir de cellules souches fœtales, demeurerait une inadéquation entre une offre limitée pour une demande importante.

b) Les maladies cardiaques

Alain Hagège et Philippe Ménasché (Hôpital Georges-Pompidou, Paris) ont coordonné un essai clinique pour pallier des insuffisances cardiaques secondaires à des infarctus du myocarde chez une dizaine de patients. Cet essai reposait sur la culture *in vitro* de myoblastes prélevés sur un muscle squelettique, soit les précurseurs des fibres musculaires, à partir d'un prélèvement effectué chez le malade. Ces cellules cultivées ont ensuite été implantées par radiologie interventionnelle dans le cœur du patient afin de régénérer le muscle cardiaque. Un premier essai de phase I pratiqué sur dix patients a fourni des résultats encourageants²⁵ : 62% des aires du cœur ayant reçu les greffes de cellules souches ont cessé de dysfonctionner entraînant une restauration plus ou moins marquée de l'efficacité des contractions du ventricule gauche.

D'autres équipes françaises travaillent au traitement de l'infarctus du myocarde. A partir de cellules souches prélevées dans la moelle osseuse et réinjectées dans les coronaires, elles tentent de régénérer les cellules du muscle cardiaque. A ce jour, les

²⁵ P.Ménasché, A.Hagège, J.T. Vilquin et al., « Autologous Skeletal Myoblast Transplantation for Severe Postinfarction Ventricular Dysfunction », *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, vol 41, p. 1078-1083.

résultats des quatre essais randomisés* (dont trois contrôlés par un placebo) ont été publiés : trois se sont révélés négatifs par rapport au critère d'amélioration de la fonction cardiaque.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque primitive fait aussi l'objet d'essais cliniques dont une étude actuellement en cours menée par Philippe Ménasché. Cette étude multicentrique concerne cent vingt patients randomisés dont quatre-vingt dix-sept ont déjà été traités. Bien qu'intermédiaires, les résultats s'annoncent décevants notamment en raison de l'inefficacité de la technique de transfert des cellules. En effet, P. Ménasché estime à 50% le taux de perte de cellules. Longtemps sous-estimée, la question de la concentration des cellules est désormais prise en compte. Sachant que dans les cellules de moelle prélevées il n'y a que 0,01% de cellules souches, l'efficacité de la greffe en dépend largement. Cette question pourrait être en partie résolue par l'utilisation de cellules souches embryonnaires dont les capacités de prolifération permettraient de pallier ces pertes.

c) Les lésions de la peau.

En mars 2006, en France, un succès thérapeutique a été obtenu dans le cadre d'une greffe cellulaire sur une main irradiée (Hôpital militaire de Percy). La nouveauté réside dans l'utilisation de cellules souches issues de la moelle au lieu de cellules souches présentes dans l'épiderme (page 26).

Celles-ci ont été retenues à cause de l'importance et de la gravité des lésions qui avaient probablement détruit les cellules souches de l'épiderme, très sensibles aux radiations. De plus, il s'agissait de profiter de la plus grande flexibilité²⁶ qu'on leur prêtait.

Cependant, l'opération a plus consisté à fabriquer un pansement cellulaire donnant aux cellules du patient le temps de se reconstituer, plutôt qu'une réelle régénération. A l'heure actuelle, il est possible de fabriquer artificiellement de l'épiderme²⁷. En revanche, on il reste difficile de reconstituer tous les composants indispensables de la peau : fonction respiratoire, transpiration, sensibilité, capacités immunitaires, poils²⁸...

Dans un récent article publié dans *Stem Cells*, l'équipe française de génomique fonctionnelle au Commissariat à l'énergie atomique de Michèle Martin, installée sur le site de Genopole à Evry, a réussi à démontrer la présence de cellules souches dans des cultures de peau humaine adulte et à les isoler. Ces travaux d'importance pourront permettre d'améliorer le traitement des grands brûlés²⁹.

²⁶ Audition du 30 mars 2006 : Margaret Buckingham est membre de l'Académie des sciences et directeur du département de biologie du développement à l'Institut Pasteur.

²⁷ Audition du 20 avril 2006 : Anne-Lise Bennaceur est Professeure d'hématologie biologique à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif. Ali Tuhran est Professeur de médecine, hématologue à l'hôpital de Poitiers.

²⁸ Audition du 16 mars 2006: Louis Dubertret, PUPH, est Chef du service de dermatologie à l'Hôpital Saint-Louis.

²⁹ C. Petitnicolas, « Des cellules souches pour reconstituer la peau », Le Figaro, 13 juin 2006

3-2 - A l'étranger

3-2-1) Aux Etats-Unis, l'administration systémique de cellules souches adultes a été testée dans le traitement de **maladies cardiaques** : quatorze patients ont montré une amélioration significative de la fonction du cœur pendant plusieurs mois après l'injection de leurs propres cellules souches de moelle osseuse. (Texas Heart Institute³⁰)

Des cellules souches adultes de moelle osseuse ont servi à guérir trois patients souffrant de **lésions chroniques de la peau** (Archives of Dermatology, avril 2003³¹).

« *Je pense que la science va continuer à contribuer au succès des traitements réalisés avec les cellules souches adultes, tandis que nous n'avons encore vu aucun résultat probant avec des cellules souches embryonnaires, et franchement, des résultats négatifs avec le clonage d'animaux* » remarque David Prentice³², de l'Université d'Etat d'Indiana.

3-2-2) Au Canada, des travaux dont les résultats ont été publiés dans l'édition du 19 octobre 2004 de la revue « The Proceedings of the National Academy of Sciences », indiquent que l'évolution de cellules souches humaines transposées dans la rétine d'animaux ont été différenciées en des cellules photoréceptrices photosensibles et en des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) - cellules qui captent la lumière et transmettent leurs perceptions rétiniennes au cerveau postérieur qui les intègre en images.

L'auteur principal Brenda Coles, une technicienne de laboratoire de l'université de Toronto travaillant sous la supervision de Derek van der Kooy du département de génétique médicale et de microbiologie a expliqué : « *Nous avons transplanté les cellules à un stade précoce du développement des animaux lorsque tous les éléments nutritifs et les signaux dont elles avaient besoin pour se différencier étaient encore massivement présents. Lorsque leurs yeux ont été pleinement développés, on a pu constater que les cellules humaines avaient survécu, migré vers la partie sensorielle de l'œil et formé de bonnes cellules.* » Ces études sont toujours en cours avant un essai sur l'homme pour le traitement des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA).

3-2-3) En Belgique, dans le domaine des myopathies, une équipe franco-belge du laboratoire de neuro-génétique de l'Inserm et de l'Université catholique de Louvain a montré l'effet protecteur des cellules souches musculaires de l'adulte, appelées cellules satellites, dans des cas de maladie musculaire dégénérative d'origine génétique.

Judith Melki qui dirigeait cette étude en 2000 avec son équipe avait isolé et mis en évidence le rôle d'un gène de survie des neurones moteurs (gène Smn) dont la

³⁰ Etude conduite par James T. Willerson, chef du service cardiologie au Texas Heart Institute, www.texasheartinstitute.org

³¹ <http://archderm.ama-assn.org/>, « Treatment of Chronic Wounds With Bone Marrow-Derived Cells » ArchDermatol, Avril, 2003;139:510-516.

³² David Prentice est Ph.D., Professeur des sciences de la vie, Indiana State University, a participé au colloque « Ethique et Biologie » au Parlement européen en 2001.

disparition serait directement responsable des amyotrophies spinales. Or, une mutation de ce gène *Smn* peut entraîner différents types de myopathies. Cette mutation lorsqu'elle concerne de nombreux neurones peut entraîner une paralysie progressive et la mort.

Cette équipe a démontré l'influence positive des cellules souches musculaires sur l'amélioration des performances motrices et la survie de souris présentant une myopathie chronique d'origine génétique. Ces cellules, identifiées il y a quelques années, ont permis une régénération musculaire très active chez les animaux atteints ; elles ont montré qu'elles ont la capacité de contrecarrer la progression d'une myopathie progressive. Ces résultats encourageants pourraient permettre d'envisager une nouvelle stratégie thérapeutique des myopathies.

3-2-4) En Allemagne, en 2004, un premier essai clinique randomisé* concernant des patients souffrant d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde a été réalisé par l'équipe de Wollert³³. Ces patients ont été divisés en deux groupes. L'un traité de façon standard, l'autre recevant en plus une injection dans la zone infarctée du muscle cardiaque, des cellules souches adultes provenant de la propre moelle osseuse des patients. Une amélioration clinique et physiologique sans complications liées à la procédure s'est révélée significative dans le deuxième groupe de patients. Leur taux de récupération s'élevant à 6,7% alors que pour le premier groupe il a plafonné à 0,7%.

3-2-5) En Autriche, la loi sur la procréation médicalement assistée FMedG interdit toute manipulation des embryons humains et de leurs cellules à des fins autres que reproductives. Ainsi, les rares groupes de recherche autrichiens à s'intéresser aux cellules souches embryonnaires le font indirectement, en étudiant les mécanismes de l'embryogenèse et de la différenciation chez l'animal, en particulier chez la drosophile, l'anémone et le ver plat. Inversement, les recherches sur les cellules souches adultes sont nombreuses et déjà appliquées : la médecine régénérative constitue le cœur de métier de plusieurs entreprises « start up » et l'un des points forts de la technopole de Krems et de l'Université d'Innsbruck.

3-2-6) En Italie : (Institutions publiques et privées)

Les chercheurs de l'*Institut de Recherche pour les Cellules Souches (SCRI) de la Fondation San Raffaele (Milan)* étudient depuis plusieurs années les signaux et les mécanismes qui permettent la formation du muscle squelettique pendant le développement embryonnaire et après la naissance, chez des individus normaux et chez des malades dont le tissu musculaire est endommagé par des dystrophies musculaires.

Le Département « *Cellules souches et endothélium* » de l'*Institut Supérieur de Santé (Rome)* focalise ses activités de recherche, entre autres, sur les cellules souches post-natales pour le développement de thérapies régénératrices et des transplantations.

L'*Institut Dermopathique de l'Immaculée (Rome)* a mis en place une thérapie basée sur l'administration locale de cellules souches cornéennes permettant de redonner la vue aux personnes ayant la cornée endommagée.

³³ K.C. Wollert, G.P. Meyer, J.Lotz et al., « Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transfer After Myocardial Infarction : the BOOST Randomised Controlled Clinical Trial. », *The Lancet*, 2004, vol. 364, p. 141-148.

L'Institut National de Neurologie « Carlo Besta » (Rome). Une équipe a isolé et reproduit des cellules souches d'un muscle humain utilisables par transplantation d'individu à individu souffrant de maladies neuromusculaires ou du système nerveux central.

*A ce jour, quelques essais cliniques ont été conduits en France et à l'étranger, pour des pathologies nerveuses, cardiaques et cutanées, sans déboucher sur des applications thérapeutiques avérées.
Néanmoins, les quelques résultats obtenus offrent des perspectives encourageant la poursuite de la recherche clinique à partir des cellules souches adultes.*

4) Bilan de la recherche sur les cellules souches adultes

Alors que les recherches sur des lignées de cellules souches embryonnaires ne sont autorisées en France que de façon dérogatoire, l'heure est à la comparaison entre les caractéristiques des cellules souches adultes et celles des cellules souches embryonnaires.

En effet, ce bilan est d'autant plus important que la recherche sur les cellules souches embryonnaires n'est autorisée qu'en l'absence de « *méthodes alternatives d'efficacité comparable* » comme le stipule la loi. Savoir si les cellules souches adultes peuvent avoir un potentiel de régénération comparable aux cellules souches embryonnaires est donc de toute première importance.

Il convient donc de dresser un bilan des avantages et des difficultés que pose l'utilisation des cellules souches adultes.

4-1 - Des avantages incontestables

4-1-1) Une meilleure tolérance immunitaire dans certains cas

Tout processus de greffe allogénique de cellules souches adultes comporte des risques de rejet puisque les antigènes du système majeur d'histocompatibilité (HLA) sont clairement exprimés à leurs surfaces membranaires. Cette difficulté ne se pose évidemment pas lorsqu'il s'agit d'une autogreffe.

Le cas de la greffe de cellules issues de sang de cordon est particulier car même en situation allogénique, les risques de rejet sont nettement plus faibles en raison de la faible expression des antigènes HLA à la surface membranaire de ce type de cellules.

4-1-2) Un moindre risque de cancer en greffe autologue

Le risque de développement d'un cancer après greffe de cellules souches est souvent mis en avant pour démontrer que les greffes de cellules souches adultes doivent encore bénéficier des progrès de la recherche fondamentale avant leur mise en application thérapeutique. Ce risque de cancer est sans doute lié à la nécessité, du fait de leur rareté dans les prélèvements effectués, de cultiver ces cellules *in vitro* pour les faire proliférer : la probabilité de faire apparaître en culture des cellules cancéreuses est vraisemblablement proportionnelle au nombre de divisions successives auxquelles on doit soumettre ces cellules pour en récolter des nombres suffisants pour l'action thérapeutique envisagée. La cancérogenèse dépend peut être de l'emballement incontrôlé de cette multiplication. Ce risque semble moins élevé avec des cellules souches adultes plus différenciées, qu'avec des cellules souches embryonnaires. Néanmoins ce risque existe, même en situation de greffe autologue du fait de l'indispensable étape de culture *in vitro*.

En situation de greffe allogénique adulte, il existe un risque carcinogène spécifique tenant à la transmission au receveur de cellules malades éventuellement présentes auparavant chez le donneur. S'il convient d'étudier spécifiquement la probabilité de ce risque, il doit, au vu des dernières statistiques disponibles, être minimisé.

Les données chiffrées communiquées par Eliane Gluckman dans le domaine de greffe de sang de cordon sont éloquentes: sur cinq mille greffes réalisées dans le monde dont 450 en France, quatre ont donné lieu à un cancer. On peut raisonnablement considérer que si le potentiel malin existe indéniablement, il reste faible.

4-1-3) Une plus grande stabilité chromosomique

Les cellules souches embryonnaires possèdent un fort potentiel régénérateur mais leur instabilité chromosomique pose un problème pour l'efficacité thérapeutique. Les cellules souches adultes ne se heurtent pas aux mêmes difficultés du fait de leur plus grande différenciation. Il est techniquement plus facile de maîtriser leur évolution.

4-1-4) Des réticences éthiques moins problématiques

Les techniques de récolte comme les lieux d'obtention de la majeure partie des cellules souches adultes ne posent pas problème : les procédures d'application étant codifiées, le prélèvement de telles cellules relève légalement du don d'un adulte informé et consentant. Restent les questions éthiques relatives aux conséquences de la récolte des cellules souches fœtales (ES) qui, ayant une plus forte valeur symbolique peuvent faire engager des débats. En revanche, puisqu'il s'agit d'un « *res nullus* », l'utilisation des cellules du sang de cordon placentaire ne pose pas de question éthique.

4-2 - De vrais défis pour l'avenir

4-2-1) Les difficultés de localisation des cellules souches dans les tissus et les organes.

La difficulté première posée par la récolte des cellules souches adultes concerne leur localisation. L'absence de marqueurs spécifiques de ce type de cellules complique leur identification. Même si l'on pré suppose leur présence dans l'ensemble des organes du corps humain, on est encore dans l'impossibilité de le démontrer. Les espoirs de certains scientifiques quant à leur ubiquité, espoirs éventuellement déformés par le prisme médiatique, peuvent conduire à de simples et malheureux effets d'annonce.

4-2-2) La faible capacité de prolifération *in vitro*

Il apparaît très difficile, à ce jour, de produire de bons milieux favorables à la prolifération des cellules souches adultes. Ces cellules perdent, en culture *ex vivo* une part de leur potentiel d'autorenouvellement mais aussi de leur caractère multipotent. Elles sont, de plus, très difficiles à conserver.

4-2-3) Une réelle plasticité ?

La plasticité, « *capacité des cellules souches adultes à changer de lignage et à se redifférencier* » selon Eliane Gluckman, ne semble pas absolument démontrée et peut-être mise en question par l'observation des mécanismes de fusion. Les cellules souches extraites du sang de cordon placentaire semblent douées de cette plasticité. De ce fait, elles pourraient même entrer favorablement en concurrence avec l'utilisation de cellules souches embryonnaires.

4-2-4) Une moindre efficacité

L'utilisation des cellules souches adultes se heurte à une série de difficultés non négligeables :

- elles sont faiblement mobilisables et s'épuisent rapidement,
- elles ne permettent pas de couvrir l'ensemble des pathologies potentiellement accessibles à la thérapie cellulaire,
- elles paraissent efficaces pour traiter des lésions peu étendues, elles se révèlent décevantes pour les maladies neuro-dégénératives graves,
- elles ont **de faibles** capacités de homing³⁴(aptitude des cellules greffées et redifférenciées à se diriger et à se localiser dans les **zones tissulaires ou organiques** à traiter).

Cette moindre efficacité est liée à l'insuffisance de nos connaissances sur les propriétés biologiques comme sur les mécanismes de différenciation et de spécialisation des cellules souches adultes.

4-2-5) Un risque cancérigène faible mais présent

Comme rapporté plus haut, ce risque d'apparition de cancers chez les receveurs, après l'implantation des cellules souches est faible mais existe néanmoins³⁵, notamment en cas d'allogreffe. Dans le cas d'une autogreffe, le risque zéro n'existe pas non plus compte tenu de la capacité de prolifération de ces cellules.

4-2-6) La recherche fondamentale à visée cognitive

Tout un ensemble de recherches est actuellement mené afin de mieux comprendre comment fonctionnent les cellules souches adultes greffées.

Après avoir compris qu'elles étaient utilisées pour leur potentiel de différenciation, il est nécessaire de détailler les mécanismes qui conditionnent cette différenciation d'autant que la plasticité attribuée aux cellules souches adultes semble être remise en question par l'observation de mécanismes de fusion (page 29).

Il semble que certains chercheurs, comme José Sahel, aient mis en évidence non pas l'effet régénérateur des cellules souches adultes mais l'effet paracrine* des cellules prélevées (page 27).

³⁴ Notion expliquée lors de l'audition de Eliane Gluckman, le 6 avril 2006.

³⁵ Audition du 30 mars 2006 : Bruno Varet est Professeur de médecine ; chef du service hématologie adultes à l'hôpital Necker à Paris.

- D'autres recherches sont menées notamment sur la réparation de l'épithélium pulmonaire afin de trouver une thérapeutique à la mucoviscidose³⁶ ou encore sur la réparation de lésions des vaisseaux sanguins ou de la moelle épinière.

4-3 - Des cellules souches adultes à l'intérêt sous-estimé?

Certains évoquent l'existence d'une « omerta »³⁷ sur les cellules souches adultes Elles seraient victimes d'un *a priori* négatif par rapport aux cellules souches embryonnaires dotées d'une plus forte capacité d'autorenouvellement. Ce discours varie en fonction des scientifiques rencontrés et selon leurs thématiques de recherche. Néanmoins, il semble que cette interprétation de la situation de la recherche française ne soit partagée que par une minorité de chercheurs. En raison notamment des problèmes éthiques qu'elles posent, l'intérêt des médias est plus marqué pour les cellules souches embryonnaires.

Les difficultés que pose l'utilisation des cellules souches adultes ne doivent donc pas cautionner un abandon des recherches sur ce matériau dont toutes les potentialités n'ont pas encore été assez explorées. Cette vision, soulignée par Margaret Buckingham, « doit encourager au maintien d'un financement prioritaire de recherches parallèles tant sur les cellules souches adultes que ES, recherches qui, de plus, auront l'avantage de s'alimenter mutuellement »

La recherche sur les cellules souches adultes offre des perspectives prometteuses pour de possibles applications thérapeutiques.

Ce type de cellules présente des caractéristiques tout à fait intéressantes pour la thérapie cellulaire. Néanmoins, les quelques essais réalisés en France et à l'étranger se heurtent à des obstacles techniques et biologiques réels.

La recherche sur les cellules souches adultes nécessite une recherche parallèle tant sur le plan fondamental que clinique.

³⁶ Audition du 23 mars 2006 : Edith Puchelle est chercheur au sein de l'Unité 514 de l'INSERM à Reims

³⁷ Voir A. Milon, « Accélérer l'application de la loi de bioéthique : une nécessité pour le progrès thérapeutique. », Les Rapports du Sénat n° 309, 2005-2006.

CHAPITRE II - LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

Cette deuxième partie a pour objet de faire l'état des connaissances obtenues à partir des recherches effectuées sur les cellules souches embryonnaires, en France comme à l'étranger, ainsi que d'en envisager les perspectives et les obstacles.

La recherche sur les cellules souches embryonnaires est au cœur de l'actualité scientifique biomédicale du fait de leurs propriétés tout à fait exceptionnelles et en raison des débats éthiques que les méthodes de leur récolte soulèvent. Contrairement à la récolte des cellules souches adultes, celle des cellules souches embryonnaires (ES) implique une intervention sur l'embryon qui est nécessairement destructrice et dont la portée symbolique ne manque pas de soulever des interrogations éthiques.

La France a fait le choix d'autoriser de façon dérogatoire les recherches sur les embryons dits « surnuméraires »* (page 47), sous la forme d'un moratoire effectif pour une durée de cinq ans, à partir de la publication du décret n°2006-121 du 6 février 2006. (Annexe 1 - page 167).

1) Que sont les cellules souches embryonnaires ?

1-1 - Définitions et Identification

La découverte des propriétés singulières des cellules souches embryonnaires remonte aux années 90. C'est avec leur mise en évidence chez le singe Rhésus que des chercheurs du Wisconsin Research Center aux Etats-Unis commencèrent à envisager leur utilisation dans une perspective de médecine régénératrice. Après trois années d'intenses efforts, ils démontrèrent la présence chez l'homme³⁸ de mêmes cellules ES.

L'histoire de ces cellules commence dès la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, ou plus exactement dès la deuxième division cellulaire de l'ovule fécondé qui induit la présence de quatre cellules « blastomères »*. Ce sont les toutes premières cellules de l'embryon, elles ont la propriété de pouvoir être à l'origine de tous les tissus et organes de l'individu en gestation, elles sont dites « totipotentes »* (Tableau 1). Lors de la première division de l'ovule fécondé cette totipotentialité est rendue évidente par l'existence de l'anomalie gémellaire : dans le même œuf deux individus séparés, mais identiques, vont se développer de façon complète et harmonieuse à partir du seul ovule fécondé. Au cours du développement embryonnaire, ces cellules perdent leur totipotentialité et commencent à se différencier. Après le 4^{ème} jour, elles deviennent plus petites et se séparent en cellules externes et internes. Entre le 5^{ème} et le 6^{ème} jour, l'embryon est désigné sous le terme de « blastocyste »*. (Figure 1)

³⁸ J.A. Thomson, E.J. Itskovitz, S.S. Shapiro et al., « Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts » Science, vol 282, p.1145-1147.

A ce moment de son développement, l'embryon ne mesure environ qu'un sixième de millimètre (Figure 4). C'est un élément important pour la représentation symbolique de l'embryon³⁹.

Figure 4 : L'embryon au stade blastocyste



Embryon au stade blastocyste, 5 jours après l'insémination (FIV) ou ICSI. C'est l'ultime stade de développement *in vitro* avant le transfert dans l'utérus en vue d'implantation.

Echelle :



0

1mm



Les cellules coloriées en orange correspondent à la masse cellulaire interne constituée des cellules souches embryonnaires.

Constitué d'environ 128 à 256 cellules, il comprend une masse cellulaire interne et une couche cellulaire externe. Les cellules de la masse cellulaire interne sont

³⁹ Audition du 11 juin 2006: Didier Houssin est Directeur Général de la Direction Générale de la Santé - Ministère de la Santé.

« pluripotentes »* (Figure 1) c'est-à-dire qu'elles ont vocation à former tous les types de cellules et de tissus du corps, mais elles ne peuvent pas à elles seules, aboutir au développement d'un individu complet. C'est à partir de ce stade de développement de l'œuf que l'on commence à parler de cellules souches.

Les cellules souches embryonnaires (ES) ne peuvent donc pas être assimilées à des embryons susceptibles de donner un individu autonome, ni même à des embryons potentiels. Elles ne peuvent pas à elles seules garantir le développement d'un individu complet et viable. En revanche, le prélèvement de ces cellules sur l'embryon induit sa destruction.

Aujourd'hui, grâce à de nombreuses avancées en recherche fondamentale, d'abord chez la souris⁴⁰ puis chez l'homme, on est capable de faire survivre en culture des lignées* de cellules souches embryonnaires. Il en existe plusieurs dizaines dans le monde et on continue d'en établir dans les pays où la législation l'autorise (au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, en Israël, en Suède) et ceux où elle est absente (en Chine). En France, la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique permet que des lignées de cellules souches embryonnaires soient dérivées d'embryons surnuméraires* conservés et ne faisant pas l'objet d'un projet parental, sous réserve du consentement informé du couple.

Après l'extraction des cellules des zones appropriées, le tri de ces cellules prélevées constitue une étape cruciale, parce que toutes les cellules prélevées n'ont pas le même potentiel ni le même caractère vraiment pluripotent. Par la suite, les cellules isolées seront mises en culture *in vitro* afin de les faire proliférer et de les conserver. Comme pour les cellules souches adultes, la mise au point du milieu de culture adéquat reste un sujet de recherche majeur : les cellules souches embryonnaires humaines prolifèrent moins bien que leur équivalent chez la souris. Le but recherché par les scientifiques est ensuite d'arriver à différencier les cellules qui ont gardé leur potentiel pluripotent.

Les mécanismes, notamment biochimiques, conditionnant leur différenciation sont très complexes et font appel à des médiateurs inter cellulaires produits de façon « paracrine »* par les tissus d'implantation. On est encore incapable de les reproduire en totalité même si depuis les années 2000, le nombre de tissus différenciés dérivés de cellules ES a considérablement augmenté.

En 2001, une équipe israélienne a publié des résultats⁴¹ faisant état de l'obtention en culture de cellules à différenciation cardiaque appelées « cardiomyocytes » tandis qu'une équipe américaine avait pu obtenir dans d'autres conditions des cellules hématopoïétiques⁴². Ces cellules ont un rôle tout à fait important dans le bon fonctionnement du système sanguin puisque arrivées dans la moelle osseuse, elles

⁴⁰ M.J. Evans, M.H. Kaufman, « Establishment in Culture of Pluripotential Cells from Mouse Embryos », *Nature*, 1981, vol.292, p. 154-156.

⁴¹ I. Kehat, D. Kenyagin-Karsenti, M. Snir et al., "Human Embryonic Stem Cells Can Differentiate into Myocytes with Structural and Functional Properties of Cardiomyocytes", *Journal of Clinical Investigation*, 2001, vol. 108, p.407-414.

⁴² D.S. Kaufman, E.T. Hanson, R.L. Lewis et al., « Hematopoietic Colony-Forming Cells Derived from Human Embryonic Stem Cells », *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, 2001, vol. 98, p. 10716-10721.

ont la capacité potentielle de se différencier en globules rouges, en globules blancs et en plaquettes. Afin de vérifier que ces cellules obtenues en culture possédaient bien les mêmes capacités qu'*in vivo*, cette équipe a procédé à leur différenciation. Leurs capacités de différenciation ont été jugées équivalentes. Ces résultats très encourageants ne doivent pourtant pas occulter la complexité de la réalité. Si l'on a aussi réussi à obtenir *in vitro* des cellules neuronales, il faut rappeler que le cerveau en recèle des centaines de types différents ayant chacun une fonctionnalité spécifique. De plus, rien ne permet de prévoir que les cellules créées *in vitro* fonctionneront de la même manière une fois implantées.

Aussi faut-il pouvoir multiplier les lignées de cellules ES pour développer des projets de recherche fondamental ambitieux mais aussi procéder à des essais cliniques qui, pour des raisons évidentes, ne peuvent être conduits directement chez l'homme.

1-2 - Les sources de cellules souches embryonnaires en France

En France, la création d'embryons à fins de recherche est interdite par la loi. Les cellules souches embryonnaires peuvent provenir de deux sources : l'importation de lignées venues de l'étranger ; l'utilisation des embryons surnuméraires donnés à la recherche.

1-2-1) L'importation de cellules souches embryonnaires

La loi du 6 août 2004 a autorisé de façon dérogatoire et sous des conditions strictes les recherches sur les cellules souches embryonnaires.

Dans un premier temps, avant la parution du décret du 7 février 2006 autorisant la recherche sur des lignées de cellules ES dérivées d'embryons surnuméraires français, un comité *ad hoc* a permis aux équipes candidates de disposer de lignées de cellules ES importées : c'était un dispositif transitoire.

Le comité *ad hoc* a permis la réception et l'analyse des dossiers des différentes équipes de chercheurs français qui sollicitaient une autorisation d'importation de lignées de cellules souches embryonnaires. En effet, il n'est possible de dériver des lignées de cellules souches embryonnaires à partir d'embryons surnuméraires français que depuis la publication du décret n°2006-121 du 6 février 2006. Aujourd'hui, ces autorisations sont délivrées par l'Agence de la biomédecine.

Le comité *ad hoc* présidé par Pascale Briand⁴³, a fonctionné officiellement du 25 novembre 2004 à fin décembre 2005.

Pendant cette période, il a examiné 45 dossiers de demande d'autorisation. Les ministres ont délivré 15 autorisations d'importation, 17 autorisations de « protocole de recherche » à des équipes françaises de recherche (Inserm, CNRS, CHU Montpellier et Reims), 9 autorisations de conservation des cellules souches embryonnaires (4 autorisations ont été refusées).

Ces recherches visaient notamment à cerner les processus d'autorenouvellement et

⁴³ Audition du 20 avril 2006 : Pascale Briand, Directrice générale de l'AFSSA et ex-présidente du Comité ad hoc sur les autorisations de recherche sur les cellules ES.

de différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en différents types cellulaires (cellules neuronales, musculaires, hématopoïétiques...) dans une perspective thérapeutique (en vue notamment du traitement à moyen et long terme de maladies neurodégénératives, de l'insuffisance cardiaque, de la mucoviscidose..). Les cellules ont été importées principalement des Etats-Unis, d'Israël, de Suède, de Belgique et du Royaume-Uni. Ce dispositif transitoire a pris fin avec la publication au journal officiel du 7 février 2005 du décret relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

1-2-2) Les embryons surnuméraires

Il existe des embryons créés *in vitro* dans un but de procréation lors d'une démarche d' « Assistance Médicale à la Procréation » (AMP) qui n'ont pas été utilisés (les termes de la loi sont parfois remplacés dans le langage courant par l'expression « Procréation médicalement assistée », PMA).

Ces embryons dits « surnuméraires » ont été congelés systématiquement et peuvent être conservés pendant 5 ans. La loi indique qu'au bout de ce délai, si le couple à l'origine de ces embryons n'a pas exprimé sa volonté de maintenir son projet parental (soit son désir de continuer la démarche d'AMP) les embryons seront automatiquement détruits.

Cependant, avant que la limite de ces cinq ans ne soit atteinte, les membres du couple peuvent émettre le souhait d'abandonner leur projet parental. Dans cette hypothèse, ils peuvent choisir le devenir de leurs embryons: la destruction pure et simple, l'accueil par un autre couple ou leur don à la recherche dont il est fait mention ici.

1-2-3) L'Assistance Médicale à la Procréation est une source d'embryons surnuméraires

Pratiquement un couple sur six est atteint d'infertilité, c'est-à-dire de difficulté ou d'incapacité à concevoir un enfant. L'AMP a pour but d'y remédier. Deux procédures sont utilisées dont seule la seconde est source d'embryons surnuméraires pour la recherche.

a) L'insémination artificielle

Elle, consiste à introduire le sperme d'un donneur dans les voies génitales de la femme. Elle est utilisée en cas d'infertilité d'origine masculine (à condition que le sperme contienne au moins cinq millions de spermatozoïdes par millilitre). L'insémination artificielle est à l'origine de 4 500 naissances en 2004, sur un total de 797 400 naissances en France⁴⁴ (soit 0,5%). Elle ne donne pas lieu à la création d'embryons surnuméraires.

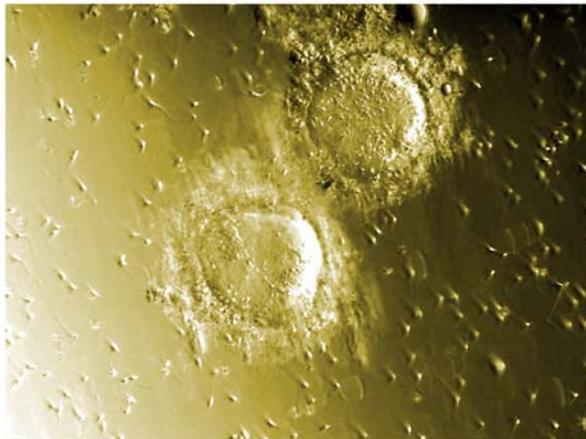
b) La fécondation in vitro (FIV)

⁴⁴ Ces chiffres ont été publiés par l'Agence de la biomédecine et sont disponibles en ligne sur : www.agence-biomedecine.fr

La FIV vise à reproduire en laboratoire les premières étapes des processus de fécondation et de développement embryonnaire. Elle est réalisée dans des centres agréés par le Ministère de la Santé.

Elle consiste tout d'abord, à stimuler par des hormones la production d'ovules chez la femme puis à les recueillir par ponction chirurgicale. Parmi les différents ovules prélevés, quatre ou cinq présentant les caractéristiques les plus encourageantes (forme et taille régulière, maturité...) sont sélectionnés pour la fécondation avec les spermatozoïdes du père. Deux techniques de fécondation peuvent être utilisées : la fécondation conventionnelle, c'est-à-dire que dans un milieu approprié l'ovule non décoronisé* est mis en présence des spermatozoïdes qui le pénètrent naturellement (Figure 5); ou par micro-injection du spermatozoïde directement dans l'ovule décoronisé, méthode appelée Intra Cytoplasmic Spermatic Injection (ICSI). Toujours *in vitro*, on place les ovules fécondés dans des incubateurs pour les premières étapes de leur développement.

Figure 5 : Deux ovocytes au moment de la fécondation.



Ils sont entourés de nombreux spermatozoïdes qui ont été déposés dans le milieu de culture.

Les embryons obtenus ne sont implantés dans l'utérus de la mère qu'au stade de 4 cellules, soit deux jours après la ponction des ovules. Or, en moyenne, les trois quarts seulement des ovules fécondés se développent pour devenir des embryons de quatre cellules ; de plus, un certain nombre de ces embryons seront impropres à l'implantation.

Après sélection des deux embryons les plus prometteurs, on procède à l'implantation dans l'utérus de la mère.

Figure 6 : Embryon au stade 4 cellules, deux jours après l'insémination FIV ou ICSI.



C'est le stade où les embryons sont généralement implantés en France.

Echelle :



0

1mm

L'implantation d'un embryon produit au laboratoire ne conduit pas toujours au développement d'une grossesse. C'est pour cette raison que les médecins transfèrent plusieurs embryons à chaque tentative. Néanmoins, afin d'éviter les grossesses multiples, pas plus de trois embryons sont transférés, ce qui conduit à la congélation des autres avec l'accord des parents. Globalement, un tiers des implantations échoue.

L'ensemble des opérations mène à la naissance d'au moins un enfant dans un peu plus d'un cas sur cinq. C'est un taux de succès voisin de celui de la fécondation naturelle, sachant que l'espèce humaine est celle qui connaît le plus fort taux d'échec (80%, soit vingt grossesses abouties pour cent grossesses débutées). En France, en 2004, 9 500 naissances résultaient d'une FIV (1,2%) alors qu'environ 45 000 cycles⁴⁵ de fécondation *in vitro* avaient été pris en charge⁴⁶.

⁴⁵ Cycle : ensemble de traitements de prise en charge d'une femme lors d'une FIV. Une même femme ne peut suivre au maximum que 2 ou 3 cycles de FIV par an.

⁴⁶ Ces chiffres ont été publiés par l'Agence de la biomédecine et sont disponibles en ligne sur : www.agence-biomedecine.fr

La FIV produit donc un grand nombre d'embryons surnuméraires congelés, source précieuse de cellules ES pour la recherche.

1-2-4) Embryons surnuméraires disponibles pour la recherche

D'après le bilan⁴⁷ établi par l'Agence de la biomédecine (ABM), 127.994 embryons étaient conservés dans l'ensemble des centres d'Assistance Médicale à la Procréation en France à la fin 2003.

On estime à plusieurs milliers le nombre d'embryons disponibles pour des travaux de recherche. Certains d'entre eux pourraient contribuer aux recherches sur les cellules souches et la différenciation des cellules embryonnaires.

Par exemple, au 31 décembre 2005, 6.164 embryons étaient conservés au CECOS - banque de sperme et d'embryons congelés - de l'hôpital Cochin⁴⁸ à Paris. Parmi ceux-ci, 489 (7,9 %) avaient été donnés par 147 couples pour être accueillis par un autre couple et 402 (6,5%) avaient été donnés pour la recherche.

Les cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons au stade de « blastocyste ».*

En France, soit elles procèdent de lignées importées, soit elles sont extraites des embryons dits « surnuméraires », conçus in vitro dans le cadre d'une démarche d'Assistance Médicale à la Procréation. Les cellules souches embryonnaires sont « pluripotentes »*, c'est-à-dire qu'elles possèdent la capacité de pouvoir se différencier en tout type de cellules et de tissus de l'organisme.*

Il est possible de les dériver en lignées et de les cultiver in vitro, mais ces manipulations se*

⁴⁷ Audition du 9 mars 2006 : Carine Camby est Directrice Générale de l'Agence de la biomédecine
Ces chiffres ont été publiés par l'Agence de la biomédecine et sont disponibles en ligne sur : www.agence-biomedecine.fr

⁴⁸ Visite du 19 avril 2006 : Laboratoire de PMA du Professeur Pierre Jouannet ainsi que du CECOS de l'Hôpital Cochin.

heurtent à de nombreux obstacles techniques et scientifiques (composition du milieu de culture...).

L'espoir de la recherche sur les cellules souches embryonnaires est d'arriver à maîtriser *in vitro* leur différenciation afin de créer artificiellement divers tissus et cellules du corps humain.

2) Promesses et difficultés de l'utilisation des cellules souches embryonnaires

Contrairement aux cellules souches adultes, les cellules souches embryonnaires ne présentent pas de difficulté de localisation et d'identification. Il est techniquement possible de les repérer et de les extraire du blastocyste. Les cellules souches embryonnaires, moins spécialisées que les cellules souches adultes, semblent *a priori* recéler un potentiel régénérateur plus important.

De ces deux constats pourrait découler l'idée que la recherche sur les cellules souches embryonnaires serait et devrait être privilégiée au détriment de celle sur les cellules souches adultes. Cette interprétation de la politique de recherche française ne fait pas l'unanimité dans le milieu scientifique. Malgré leur apparente facilité, l'utilisation des cellules souches embryonnaires est complexe. De nombreuses inconnues restent à élucider.

Il convient donc de tempérer une vision trop optimiste des bénéfices de cette recherche dans ses applications et transferts de technologies : un large champ de recherche fondamentale doit encore être exploré avant que les obstacles éthiques à ses applications en pratique humaine se trouvent facilement contournés. L'enjeu est de comprendre comment fonctionnent ces cellules *in vitro* et *in vivo*, « véritable source de jouvence »⁴⁹ de et dans notre organisme.

2-1 - Les potentialités sont pourtant prometteuses

2-1-1) Une source potentiellement illimitée et aisément accessible si on en décide ainsi

Compte tenu des milliers d'embryons surnuméraires actuellement disponibles en France et de la possibilité de dériver des lignées des cellules extraites de ces embryons donnés à la recherche, les cellules souches embryonnaires paraissent accessibles et en nombre illimité. Contrairement aux cellules souches adultes qui sont rares et difficilement localisables, la quantité et la disponibilité des cellules souches embryonnaires sont deux avantages incontestables d'autant qu'au stade fondamental, la recherche nécessite un matériau facilement disponible et à grand rendement.

⁴⁹ Expression empruntée à A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre - La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, p 186

Cette source de cellules est légalement autorisée depuis la publication du décret n° 2006-121 du 6 février 2006 en application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004. L'obtention de cellules souches embryonnaires dérivées d'embryons surnuméraires français fait l'objet d'une autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine (ABM). Ainsi, ces cellules sont potentiellement accessibles, mais leur utilisation pour la recherche fait l'objet de contrôles très stricts de l'ABM quant à la qualité scientifique des projets de recherche.

2-1-2) Des cellules pluripotentes et de flexibilité supérieure

Les cellules souches embryonnaires pluripotentes disposent d'un potentiel de différenciation largement supérieur à celui des cellules souches adultes. Cette caractéristique est très intéressante pour la maîtrise des processus de différenciation et l'obtention de tous les types de tissus et de cellules existant dans l'organisme. Les perspectives en terme de médecine régénératrice en seraient d'autant augmentées. Néanmoins des inconnues demeurent : par exemple les cellules différenciées *in vitro* conserveront-elles la fonctionnalité voulue *in vivo* ?

2-1-3) Grande capacité de proliférer *in vitro*

La capacité de prolifération des cellules souches embryonnaires est grande, ce qui permet d'obtenir des lignées plus facilement qu'avec les cellules souches adultes qui disposent d'une faible aptitude à la prolifération. Ainsi les cellules ES offriraient la perspective d'un produit thérapeutique allogénique immédiatement disponible, de faible immunogénéicité et de grand rendement tant en culture qu'en conservation ce qui représente un avantage certain pour les pathologies touchant un nombre élevé de patients.

2-1-4) Immortelles en culture

Les cellules souches embryonnaires sont beaucoup plus spontanément capables de survivre et de se multiplier *in vitro* que les cellules souches récoltées chez des adultes. Ces dernières perdent assez facilement leur aptitude à l'auto renouvellement lorsqu'elles sont mises en culture⁵⁰. La culture et la conservation des cellules souches embryonnaires sont un atout indéniable.

2-2 - Des obstacles à l'utilisation des cellules souches embryonnaires

2-2-1) L'expression des marqueurs HLA

⁵⁰ Cet élément d'importance nous a été mentionné dans de nombreuses auditions. Notamment : Anne Weber, Directrice de recherche à l'INSERM (Unité 804) sur les transferts de gènes dans le foie, auditionnée le 9 mars 2006 - Alain Fischer, PUPH, Directeur d'Unité à l'INSERM (Unité 429) et Chef du service d'Immuno-Hématologie pédiatriques à l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris, auditionné le 9 mars 2006 - Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM, Unité 421, « Neuroplasticité et thérapeutique » auditionné le 16 mars 2006.

L'utilisation thérapeutique de cellules souches embryonnaires conduit, *de facto*, à la réalisation d'une greffe allogénique dont la compatibilité avec le receveur dépend de la présence, comme de l'expression, des antigènes du système majeur d'histocompatibilité (marqueurs HLA) à la surface des cellules greffées. Se pose donc le problème d'un traitement adjuvant immunosuppresseur. Or, ces marqueurs s'expriment proportionnellement à la spécialisation des cellules. D'après Axel Kahn, les cellules souches embryonnaires encore indifférenciées n'expriment pratiquement pas à leur surface membranaire de molécules HLA. Toutefois, si c'est bien avec la différenciation des cellules ES que s'expriment de façon significative les marqueurs HLA, le risque de réaction immunitaire se rapproche de celui des cellules souches adultes.

2-2-2) Le risque carcinogène*

Le risque de cancérogenèse après administration de cellules ES pourrait être proportionnel à leur capacité de prolifération⁵¹. Ce risque proviendrait des possibilités accrues de mutation lorsque la cellule est plus indifférenciée et qu'elle subit un nombre de divisions élevé.

Le taux de cancers développés après injection de cellules ES différenciées est très élevé. Une différenciation inaboutie ou imparfaite des cellules greffées induit l'apparition de tératomes*, tumeurs malignes très agressives. Plus le nombre de cellules ES différenciées injectées est important, plus le risque de tumeur augmente⁵². Certains auteurs considèrent que le risque cancérigène serait plus élevé lors de stratégies thérapeutiques faisant appel à des cellules ES qu'avec l'usage des cellules souches adultes même si celui-ci n'est pas exclusivement lié au risque de mutation ; il n'est pas impossible aussi que l'absence de marqueurs HLA à la surface des cellules cancéreuses par mutation de ces cellules ES rende plus difficile leur destruction par l'organisme receveur. En contrepartie, le risque de transfert de cellules déjà cancéreuses (provenant d'un donneur adulte) serait moindre. A terme, la maîtrise de ce risque impose une meilleure connaissance des mécanismes de différenciation cellulaire.

2-2-3) Les quantités et qualités de cellules souches embryonnaires nécessaires pour couvrir les besoins potentiels

Deux approches ont été envisagées pour surmonter la barrière immunologique ainsi que le risque cancérigène :

- la création de banques⁵³ de lignées de cellules souches embryonnaires humaines couvrant tout le spectre des combinaisons HLA possibles. Pour chaque malade, il

⁵¹ Audition du 30 mars 2006 : Margaret Buckingham est membre de l'Académie des sciences et directeur du département de biologie du développement à l'Institut Pasteur. Audition du 4 mai 2006 : Anne Fagot-Largeault est membre de l'Académie des sciences ; Professeure titulaire au Collège de France de la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales.

⁵² L.M. Björklund, R. Sanchez-Pernaute, S. Chung, et al., « Embryonic Stem Cells Develop into Functional Dopaminergic Neurons After Transplantation in a Parkinson Rat Model », *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, 2002, vol. 99, p. 2344-2349.

⁵³ Audition du 16 mars 2006 : Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM, Unité 421, «Neuroplasticité et thérapeutique »

serait alors possible de choisir la lignée de cellules ES la plus compatible avec le receveur.

Marc Peschanski estime que 150 lignées dérivées de cellules souches embryonnaires devraient permettre de couvrir l'ensemble des besoins pour optimiser la compatibilité HLA.

- éviter que la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines ne s'accompagne d'une augmentation de leur immunogénéicité, c'est-à-dire de l'expression des antigènes HLA, avec la contrepartie de produire des cellules invisibles pour le système immunitaire, singulièrement en cas de dégénérescence cancéreuse ; c'est ce que propose Axel Kahn⁵⁴.

2-2-4) La pureté des lignées

Les lignées de cellules souches ne sont pas toutes de pureté identique : elles peuvent être contaminées par des cellules d'animaux, par des produits de laboratoires... En effet, la culture des cellules souches embryonnaires avec des facteurs de croissance ainsi que les méthodes de sélection utilisées, peuvent altérer génétiquement les lignées. De plus, ces cellules sont souvent issues d'embryons qui, n'ayant pas été sélectionnés pour une PMA, avaient eu des défauts aux yeux des spécialistes des FIV (ils peuvent être génétiquement endommagés).

Ainsi, il s'avère que le génome des 64 lignées labellisées aux Etats-Unis par l'administration Bush est d'une qualité médiocre, les rendant quasi inutilisables.

C'est dire tout l'intérêt pour nos chercheurs que de pouvoir procéder eux-mêmes à la dérivation de lignées sans avoir besoin de les importer de l'étranger. Outre l'acquisition du savoir-faire nécessaire à la culture des cellules ES, cela permet d'assurer la qualité du matériel de recherche. José Sahel⁵⁵ recommande la création d'une institution chargée de contrôler la qualité des lignées produites, sur le modèle de l'*American Collection Culture*.

2-2-5) Un questionnement éthique problématique

En France, les recherches sur les cellules souches embryonnaires ne sont autorisées qu'à titre dérogatoire. L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche suscite évidemment des débats éthiques⁵⁶ (page 90), notamment pour certains groupes, religieux ou non, qui considèrent l'extraction de cellules souches embryonnaires comme une atteinte à l'intégrité de l'embryon⁵⁷. La diversité de la

⁵⁴ Voir A. Kahn, F. Papillon, « Le secret de la salamandre - La médecine en quête d'immortalité », éd. Nil, 2005, page 208-211

⁵⁵ Audition du 6 avril 2006 : José Sahel, PUPH, est Chirurgien spécialiste de la rétine à l'Hôpital des Quinze-Vingts.

⁵⁶ Audition du 30 mars 2006: Christine Boutin est Députée et Vice-Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques à l'Assemblée nationale.

⁵⁷ Extrait de l'audition de Christine Boutin : « Pour ceux qui croient que tous les êtres humains bénéficient d'une égale dignité, quels que soient leur taille, leur intelligence ou leur niveau de dépendance, la réponse la plus rationnelle est d'affirmer que la vie commence à la conception. Dans cette perspective, il est tout aussi rationnel d'affirmer que l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou le clonage thérapeutique porte atteinte à l'égalité inhérente de tous les êtres humains. (...) Il y a des êtres humains qui [auraient] une valeur pour eux-mêmes, et d'autres qui [auraient] une valeur dans leur utilité pour des êtres humains supérieurs. C'est une nouvelle forme de l'esclavage, un esclavage plus soft, moins visible. »

réglementation, dans la seule Europe, montre à quel point cette question est difficile à trancher pour les pouvoirs publics⁵⁸.

Tableau 3 : Tableau comparatif des propriétés des Cellules souches adultes et des Cellules souches embryonnaires (ES)

	Caractéristiques Cellules souches adultes Cellules ES
	Accessibilité
Difficile	
Facile	
	Localisation
En partie inconnue	
Connue	
	Quantité
Rareté	
Potentiellement illimitée	
	Plasticité
Incertaine, à différencier du phénomène de fusion	
Certaine	
	Potentiel régénérateur
Multipotent	
Pluripotent	
	Résistance à la culture <i>in vitro</i>
Mauvaise : les cellules perdent leur capacité d'autorenouvellement	
Très bonne	
	Capacités de prolifération
Limitées surtout <i>in vitro</i>	
Grandes même <i>in vitro</i>	
	Capacités d'autorenouvellement
<i>In vivo</i> , mécanisme de la division asymétrique permettant au stock de cellules de ne jamais s'amoinrir	
Grandes et illimitées (immortelles)	

⁵⁸ Audition du 5 mai 2006 : Jean-Claude Ameisein est médecin et chercheur ; Professeur d'immunologie à l'université Paris VII et au centre hospitalier Bichat ; Président du Comité d'éthique de l'INSERM.

Risque cancérigène

Existant mais faible
Elevé

Risque immunitaire

Faible avec les cellules de sang de cordon
Réel puisqu'elles sont utilisées différenciées

Débat éthique

Consensus
Vif

Perspectives thérapeutiques

Envisageables
Lointaines

Les cellules souches embryonnaires, grâce à leur potentiel pluripotent, possèdent des atouts incontestables : outre leur capacité à proliférer in vitro elles sont à la fois flexibles et immortelles. Contrairement aux cellules souches adultes, elles sont accessibles et en nombre presque illimité puisqu'elles résistent à la culture in vitro. Ces avantages formidables rencontrent des limites biologiques (risque d'incompatibilité et de développement de cancer) qui s'ajoutent aux réserves éthiques que leur utilisation suscite.

3) Applications thérapeutiques en France et à l'étranger des cellules souches embryonnaires

Après avoir analysé les potentiels et les difficultés qu'offre l'utilisation des cellules souches embryonnaires (ES), cette partie a pour objet de faire un état des lieux des applications thérapeutiques envisagées à partir des cellules souches embryonnaires, en France et à l'étranger. Les différents éléments d'information ont été regroupés par types de maladie afin de mettre en évidence les progrès thérapeutiques effectués et les différentes voies de recherche.

3-1 - La recherche à finalité thérapeutique

La recherche sur les cellules ES est autorisée sous conditions très strictes depuis peu en France. Un protocole de recherche ne peut être autorisé que s'il est « *susceptible de permettre des progrès thérapeutiques majeurs* ». Par nature, un protocole de recherche ne peut pas préjuger son résultat. Toute notion de perspectives thérapeutiques est donc hypothétique, « *On ne peut a priori envisager de promesses thérapeutiques* »⁵⁹. Dans la loi, cette notion de « *progrès thérapeutiques majeurs* » peut induire des effets d'annonce abusifs⁶⁰.

Néanmoins, de nombreuses entreprises et équipes de scientifiques ont fait leur cet objectif. Ainsi, le projet Ingecell du pôle de compétitivité Meditech rassemble les entreprises et laboratoires publics d'Ile-de-France avec pour perspective d'aboutir à de tels progrès.

3-1-1) La thérapie cellulaire à partir de cellules souches embryonnaires

Les cellules ES ont vocation à participer aux avancées de la médecine régénératrice par leur capacité de différenciation afin de réparer les organes lésés. Si le principe est le même que pour les cellules souches adultes, les cellules souches embryonnaires ont des potentiels spécifiques encourageants.

Cependant, le développement de traitements à court terme n'est pas sérieusement envisageable dans l'état actuel des connaissances. Il existe un décalage entre la réalité scientifique et le discours médiatique qui sous-estime bien souvent ces difficultés⁶¹ : il faut encore prouver que l'aptitude des cellules souches embryonnaires à se différencier en divers tissus permette un effet thérapeutique.

⁵⁹ Audition du 5 mai 2006 : Anne Cambon-Thomsen est Directrice de recherche au CNRS Toulouse (épidémiologie).

⁶⁰ Ce danger, nourri par le terme « thérapeutique », a été souligné dans de nombreuses auditions.

⁶¹ Dans de nombreuses auditions la notion de décalage a été évoquée. Notamment par le Professeur François Patou, Spécialiste de la chirurgie générale et endocrinienne à l'Hôpital Claude Huriez de Lille, le 9 mars 2006. Le Professeur F. Patou a rappelé que la maladie du diabète est souvent citée en exemple d'application thérapeutique à court terme alors que rien ne permet de le prévoir de façon certaine. Cet effet d'annonce pourrait avoir pour conséquence de décevoir nombre de patients.

a) La maladie de Parkinson

Le traitement de certaines affections neurodégénératives par greffe intracérébrale de neurones est une approche thérapeutique relativement récente. Les premiers essais cliniques ont concerné le traitement de la maladie de Parkinson. Le but était de restaurer la transmission dopaminergique de façon suffisamment efficace et durable pour que les patients puissent bénéficier d'une amélioration fonctionnellement utile⁶².

La maladie de Parkinson se caractérise en effet par la perte en grand nombre de neurones dopaminergiques (qui produisent et utilisent la dopamine pour transmettre leurs informations aux autres neurones). Ces neurones dopaminergiques sont très nombreux dans le *locus niger* et par leurs prolongements ont une fonction majeure de coordination. Le but du traitement par les cellules ES est non seulement d'obtenir des neurones producteurs de dopamine mais de faire en sorte qu'ils rétablissent les connexions perdues. L'idée est donc de fabriquer de façon artificielle à partir de cellules souches embryonnaires, ces types de neurones « dopaminergiques » manquants puis de les greffer chez le patient. Avant de porter sur l'homme, des essais ont été réalisés chez l'animal. En 2000, chez la souris, des chercheurs sont arrivés à obtenir des neurones à partir de cellules ES indifférenciées⁶³ : 72% des cellules s'étaient différenciées en neurones dont un tiers en cellules dopaminergiques, précisément les cellules faisant défaut aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

En l'état, les recherches portent principalement sur la méthode d'obtention de cellules dopaminergiques chez le rat. Elle doit être améliorée surtout en ce qui concerne la production de neurones capables, par leurs prolongements, de rétablir les connexions disparues.

En 2004, l'équipe du docteur Lorenz Studer (laboratoire des cellules souches et de biologie tumorale Sloan-Kettering Cancer Center, New York) a prélevé sur un embryon humain des cellules souches (ES) au stade du blastocyste. Les auteurs rapportent les avoir fait se différencier dans un contexte cellulaire adéquat pour qu'elles deviennent des neurones capables de fabriquer de la dopamine. Les études sont toujours en cours, aucun test sur des patients n'a pour l'instant été réalisé⁶⁴.

Chez l'homme, la première transplantation de neurones embryonnaires dopaminergiques date du début des années 90. Depuis, plusieurs études ont démontré l'efficacité de cette procédure thérapeutique. Cependant, ces études portaient sur un petit nombre de patients, sélectionnés sur des critères variant d'un groupe à l'autre et aucune étude ne comportait de groupe témoin. Récemment, deux

⁶² J.-P. Nguyen, « Greffe neuronale dans le traitement de la maladie de Parkinson - Mise au point et perspectives d'avenir. », *Neurochirurgie*, 2004, 50, n°6, 619-623

⁶³ S.H. Lee, N. Lumelsky, J.M. Auerbach, R. McKay, « Efficient Generation of Midbrain and Hindbrain Neurons from Mouse Embryonic Stem Cells », *Nature Biotechnology*, 2000, vol. 18, p. 675-679.

⁶⁴ Lorenz Studer, « Unlimited Numbers of Purified Midbrain Dopamine Neurons from Human Embryonic Stem Cells », 2004, <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10920.cfm>

études contrôlées, comportant un groupe de patients opérés mais non greffés, ont été mises au point aux Etats-Unis.⁵⁸

Dans l'ensemble, les conclusions de ces deux études ont été plutôt négatives, ne permettant pas de recommander la neurotransplantation dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cependant, selon Jean-Paul Nguyen, de nombreuses leçons peuvent être tirées de toutes ces études cliniques et il existe un réel espoir qu'en optimisant la technique (nombre de neurones à greffer, sites d'implantation, adjonction de facteurs trophiques...), cette procédure puisse à nouveau se développer.

b) Le diabète

Le diabète est une maladie chronique due à une carence ou à un défaut d'utilisation de l'insuline, une hormone produite par le pancréas. Cette carence ou ce défaut entraînent une augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie), dont découlent une multitude de conséquences néfastes pour les reins, l'œil (risque de cécité), le système nerveux, le système cardio-vasculaire.

Les transplantations d'organes reins-pancréas, donnent maintenant des résultats plus qu'honorables. La mise au point d'une thérapie cellulaire intéresserait essentiellement les diabétiques jeunes, chez qui elle permettrait d'éviter les multiples complications et l'astreinte du traitement insulinique. En revanche, elle ne concerne pas le diabète secondaire de la maturité.

Des équipes travaillent en France, en Espagne, en Israël et aux Etats-Unis pour fabriquer, à partir de cellules souches embryonnaires, les cellules dites « bêta » des îlots de Langerhans, cellules productrices de l'insuline. Aucune équipe n'est arrivée actuellement au niveau de la recherche appliquée.

c) Les insuffisances cardiaques

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique héréditaire caractérisée par une dystrophie musculaire. Le gène dit DMD code pour la dystrophine, substance qui permet la bonne tenue et la bonne cohésion des fibres musculaires entre elles. Sans elle, la fibre musculaire ne peut plus résister aux forces exercées lors de la contraction, et elle finit par dégénérer y compris celle du cœur (cardiodystrophie). Un déficit en dystrophine est la cause de l'atrophie musculaire progressive dans cette maladie.

L'espoir de la thérapie cellulaire est d'arriver à contrecarrer cette évolution en régénérant les cardiomyocytes, fibres musculaires du cœur. C'est en ce sens que travaille l'équipe de Philippe Ménasché qui, après avoir utilisé des cellules souches adultes et obtenu des résultats au mieux modestes, recourt aux cellules souches embryonnaires dont les résultats sont tout à fait encourageants sur le modèle murin et ovin.⁶⁵

⁶⁵ Audition du 30 mars 2006 : Philippe Ménasché, PUPH, est chirurgien à l'hôpital Georges Pompidou ainsi que chercheur à l'INSERM sur les cellules souches musculaires et les pathologies cardiaques.

3-1-2) Usage des cellules souches embryonnaires en pharmacologie

La pharmacologie étudie les molécules capables de produire un effet sur les organismes vivants. Elle comporte l'étude de l'action d'une molécule sur une propriété biologique déterminée mais aussi l'effet toxique latéral indésirable qui limiterait l'utilisation de la molécule. Les cellules souches serviraient pour modéliser les réactions de l'organisme humain en réponse à un médicament.

a) Tester de nouvelles molécules par le criblage à haut débit « screening »*

En France, l'utilisation des cellules souches n'est autorisée qu'à des fins thérapeutiques. La pharmacologie utilisant les cellules souches pour ses recherches n'agirait pas directement à des fins thérapeutiques. Pourtant, une très grande économie de moyens pourrait être développée grâce aux cellules souches embryonnaires.

Les cellules souches embryonnaires ayant subi une différenciation spécifique pourraient être utilisées pour le criblage, c'est-à-dire pour rechercher les interactions entre le candidat médicament et les cibles⁶⁶. Le criblage permet de tester de façon systématique et à grande échelle de nouvelles molécules. Si la cellule ES réagissait positivement, la molécule pourrait être retenue et pourrait servir de base à un nouveau médicament. Cette application de l'usage des cellules souches est un investissement de long terme destiné à réduire les coûts générés par des expériences de criblage à haut débit. Elle peut raisonnablement être envisagée pour des criblages ciblés (par exemple pour le traitement des maladies orphelines) ou pour confirmer des interactions mises en évidence *in vitro*⁶⁷.

Les cellules souches permettraient de rendre plus efficaces, moins coûteux, plus acceptables les tests toxicologiques.

b) Améliorer les tests toxicologiques

La recherche sur l'animal est aujourd'hui limitée par les réglementations européennes et peut se révéler insuffisante pour passer aux essais sur l'homme (exemple de l'essai récent de phase I en Angleterre qui a plongé les volontaires sains dans le coma). L'utilisation des cellules souches embryonnaires pourrait représenter une phase intermédiaire susceptible de minimiser les risques.

Les cellules souches embryonnaires pourraient être utilisées pour des essais toxicologiques. Elles permettraient de procéder à des tests plus fiables que chez l'animal entier et sans avoir recours à des essais chez l'homme.

Les cellules souches embryonnaires (différenciées vers certains sous-types cellulaires en culture) ont l'avantage de fournir des modèles beaucoup plus fiables pour

⁶⁶ Audition du 20 avril 2006 : Anne-Lise Bennaceur est Professeure d'hématologie biologique à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif. Ali Tuhran est Professeur de médecine, hématologue à l'hôpital de Poitiers.

⁶⁷ Audition du 20 avril 2006 : Anne Rouban - chargée de mission à la Direction Générale des Entreprises - et Marianne Faucheux - chef de la Division Biotechnologies à la Direction Générale des Entreprises.

reproduire ce qui se passe dans le corps humain. Elles sont un meilleur matériel d'analyse que les lignées cellulaires classiques et apportent des informations différentes des modèles animaux aux physiologies particulières.

Actuellement, la difficulté principale pour une telle utilisation des cellules souches embryonnaires est la mise au point de conditions de culture standardisées et reproductibles : maîtrisées, les cellules souches embryonnaires pourraient être utilisées à des fins thérapeutiques (thérapie cellulaire) et pour la recherche. La modélisation des tissus humains en vue de tester des médicaments ou des substances d'intérêt industriel ayant une toxicité potentielle, pourrait être développée à moindre frais.

3-2 - La recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires

La recherche fondamentale qui nourrit le socle des connaissances, est indispensable au développement de la recherche appliquée. Sans recherche cognitive, seule à même de résoudre les problèmes techniques et biologiques cruciaux sur lesquels butte la recherche appliquée, aucune retombée thérapeutique n'est envisageable⁶⁸.

Il est nécessaire de lui donner les moyens de se développer.

3-2-1) Mieux connaître le développement embryonnaire

Sous plusieurs aspects, l'humain demeure inconnu pour l'homme, notamment en ce qui concerne les premières étapes de développement de la vie. La recherche fondamentale sur les cellules ES permettrait d'acquérir une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires mis en jeu au cours du développement embryonnaire. Il faut aussi étudier les mécanismes de biologie cellulaire et moléculaire des pathologies associées au développement embryonnaire. La différence entre les modèles animaux et humains est telle qu'il est nécessaire d'étudier l'embryologie humaine à partir d'une recherche fondamentale sur les premières cellules humaines⁶⁹.

3-2-2) Mieux connaître certaines pathologies

Avant d'implanter des embryons dans l'utérus de la mère, si des prédispositions familiales l'imposent, il peut être pratiqué un « diagnostic préimplantatoire »* (DPI). C'est-à-dire que l'on recherche une anomalie dont peut être atteint l'œuf fécondé en étudiant sa constitution génétique. Cette opération ne nuit pas à l'intégrité de l'œuf fécondé. Si l'embryon est indemne, il est transféré dans l'utérus de la mère, si ce n'est pas le cas, il peut être mis fin à sa conservation. Toutefois, ces embryons pourraient servir à une recherche : si l'on pouvait en dériver des cellules souches embryonnaires porteuses du génome pathologique, elles représenteraient un formidable matériau de recherche fournissant une modélisation de maladies parfois inaccessibles chez le patient (Chorée de Huntington...). Elles seraient à la fois un outil de travail et pourraient servir à tester des médicaments potentiels.

Bien entendu, le même raisonnement s'appliquerait aux maladies monogéniques*.

3-2-3) Obtenir des cellules germinales

Certains chercheurs considèrent comme possible la maîtrise du processus de différenciation cellulaire des cellules germinales (ovocytes et spermatozoïdes) à partir de cellules ES. Cette avancée biotechnologique permettrait de lutter efficacement contre des cas de stérilité impossibles à traiter aujourd'hui et d'obtenir

⁶⁸ Audition du 18 mai 2006 : Bertrand Weil, PUPH, est doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Créteil

⁶⁹ Audition du 23 mars 2006 : Michel Vekemans, PUPH, est embryologiste et Chef du service de cytogénétique à l'Hôpital Necker à Paris.

une source importante d'ovocytes disponibles pour le transfert nucléaire, tout en rejetant l'un des obstacles éthiques auquel il se heurte (page 105).

3-3 - L'Union européenne et les recherches sur les cellules souches embryonnaires

3-3-1) Dans le cadre du 6ème Programme Cadre Recherche et Développement (PCRD).

La communauté européenne finance actuellement, sous réserve d'une procédure d'examen impliquant la conformité réglementaire et éthique aux dispositions nationales, plusieurs projets impliquant :

- Des cellules de sang de cordon avec des objectifs de traitement direct de maladies essentiellement hématopoïétiques,
- Des essais concernant la différenciation des cellules,
- Des études comparatives cellules souches adultes / cellules souches embryonnaires en lignée (provenant essentiellement des USA, de Suède, de Slovaquie),
- Des lignées de cellules souches embryonnaires dans des perspectives de traitement expérimental (souvent chez le rongeur) et ce, comparativement à des cellules souches adultes provenant de moelle osseuse.

Les domaines de recherche concernés sont :

- La genèse ou l'étude de la genèse des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (recherche à visée cognitive ou de tentative de réparation)
- Les tissus nerveux (essais de réparation de lésions de la moelle épinière) - différenciation musculaire et maladies musculaires ou neuromusculaires - et maladies de la peau.

Le dernier appel d'offre a retenu trois projets dont l'un concernant la maladie d'Huntington, un autre concernant les accidents vasculaires cérébraux, et le dernier portant sur les tissus musculaires. Plusieurs équipes françaises y figurent.

3-3-2) Le 7ème PCRD est encore en cours d'examen. Cependant les potentialités des cellules souches embryonnaires humaines en médecine régénératrice figurent parmi les objectifs affichés.

1 - Les recherches sur les cellules souches embryonnaires visent à développer des modèles de thérapie cellulaire pour soigner des pathologies telles que la maladie de Parkinson, le diabète, le cancer ou les insuffisances cardiaques.

2 - Mais l'intérêt des cellules souches embryonnaires n'est pas que thérapeutique, c'est un sujet éminent de recherche fondamentale, source de modèles d'étude très intéressants à partir notamment des cellules souches embryonnaires pathologiques.

3 - Les recherches fondamentales sur les cellules souches embryonnaires comme sur les cellules souches adultes sont encouragées au niveau européen.

4) Enjeu économique de l'utilisation des cellules souches embryonnaires

Le Ministère de l'Industrie⁷⁰ estime considérable le potentiel économique des nouvelles biotechnologies qui se développent à partir des cellules souches, notamment embryonnaires. Les inventions sont nombreuses et brevetables. C'est le moyen pour les industries d'être rétribuées financièrement pour les investissements dans la recherche. C'est donc un système gagnant/gagnant entre les laboratoires et leurs entreprises⁷¹.

4-1 - La brevetabilité des inventions à partir des cellules souches

Comme l'estime Hélène Gaumont-Prat, le financement des recherches sur les cellules souches embryonnaires et adultes, est crucial. De nombreux centres de recherche ainsi que des laboratoires pharmaceutiques ont déjà investi des sommes importantes dans ces nouvelles thérapies cellulaires. Ce marché semble très porteur, en raison du nombre de bénéficiaires envisageable.

Les investisseurs dans le domaine des biotechnologies veulent avoir la certitude d'une protection juridique des inventions par brevet, comme cela a été le cas dans le domaine de la recherche sur les séquences géniques⁷².

En France, malgré certaines incertitudes juridiques, les inventions issues de cellules souches semblent être autorisées par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, transposant la Directive communautaire 98/44 du 6 juillet 1998.

Aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et dans beaucoup d'autres pays, un très grand nombre de brevets ont déjà été déposés. Les procédures mises au point pour produire des quantités significatives de cellules souches embryonnaires et pour le clonage par transfert nucléaire sont des solutions à un problème technique sur lequel butaient les scientifiques depuis des décennies. Elles correspondent donc totalement à ce qu'on attend d'une invention brevetable.

En janvier 2002, les banques de données contenaient plus de 8000 brevets portant sur les cellules souches embryonnaires ou adultes. Une même invention faisant souvent l'objet de plusieurs brevets (un dépôt par pays où l'invention est protégée), il est difficile d'en estimer le nombre d'autant que beaucoup d'inventions restent confidentielles. On observe un délai allant de 18 mois à plusieurs années selon les pays, entre le dépôt d'une demande de brevet et le moment où elle est rendue publique.

⁷⁰ Audition du 20 avril 2006 : Anne Rouban - chargée de mission à la Direction Générale des Entreprises - et Marianne Faucheux - chef de la Division Biotechnologies à la Direction Générale des Entreprises.

⁷¹ Audition du 5 mai 2006 : Hélène Gaumont-Prat, Professeure à l'Université de Picardie, Membre du Comité Consultatif National d'Éthique.

⁷² H. Gaumont-Prat, « La brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches », Recueil Dalloz, 2005, n°44

Au plan des institutions communautaires, on constate actuellement une prise de conscience du monde industriel sur les enjeux économiques de ces nouvelles filières que représentent les thérapies innovantes et de l'ingénierie tissulaire. D'où un travail sur l'élaboration de normes permettant de développer ces activités et d'encadrer la sécurité sanitaire de ces nouveaux produits. A noter que dans ces textes, l'aspect éthique bénéficiera du principe de subsidiarité, ce qui est une innovation.

4-2 - Les cellules souches embryonnaires et l'industrie

On observe actuellement que de nombreuses « start up » se créent sur le créneau des « thérapies innovantes ».

Parmi les stades pré-industriels d'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines (hESC) à travers le monde, la mise au point de protocoles standardisés reste un des grands défis à relever.

Certains projets portés par des entreprises de biotechnologies sont plus avancés.

- **Aux USA**, la *Société GERON (Californie)* a mis en place la production de cellules nerveuses, de cellules cardiaques, de cellules productrices d'insuline et de cellules osseuses pour d'éventuelles transplantations. Six modèles cellulaires sont ainsi en tests pré-cliniques.

Une demande d'autorisation pour essais cliniques dans le traitement des lésions de la moelle épinière est en cours de procédure.

La *Société Advanced Cell Technology (Massachusetts)* a mis au point six lignées embryonnaires capables, par clonage thérapeutique* (page 69), de reprogrammer des cellules pour leur conférer un système HLA simplifié afin de réduire les phénomènes de rejet de greffe et de contrôler les phénomènes de différenciation cellulaire dans des thérapies régénératrices.

- **En Europe**, la *Société Stem Cell Sciences (Ecossoise)* développe des technologies de mise en culture, de croissance, de différenciation et de purification des cellules souches embryonnaires humaines pour des applications de thérapie cellulaire.

La *Société Cellartis (Suède)* développe des protocoles de différenciation et de milieux de culture optimisés pour les cellules souches embryonnaires humaines.

Outre les avancées thérapeutiques et médicales, le champ d'utilisation des cellules souches embryonnaires offre à l'industrie des perspectives très intéressantes. Le potentiel économique des découvertes sur les capacités des cellules souches vient de leur possible brevetabilité qui concerne les procédés et pas les produits vivants.

CHAPITRE III - LE CLONAGE THERAPEUTIQUE

Par le transfert d'un noyau de cellule somatique* dans un ovule* énucléé, le clonage thérapeutique consiste en la production d'embryons « artificiels ». Ces embryons n'ont pas vocation à être implantés mais à être produits exclusivement pour la recherche. Le clonage dit « thérapeutique » est aussi qualifié de « clonage scientifique » ou de « clonage non-reproductif ». Il s'oppose totalement au clonage reproductif. Le clonage reproductif est justement condamné dans l'ensemble des pays du globe et il fait l'objet, en France, d'une incrimination qualifiée de « crime contre l'espèce humaine ». Au contraire, le clonage thérapeutique est autorisé dans des pays tels que le Royaume-Uni, la Belgique, Israël ou les Etats-Unis. La France, quant à elle, n'a pas voulu franchir ce pas. A la lumière des connaissances scientifiques actuelles qui proviennent surtout de l'expérimentation animale, il semble opportun de reposer la question de cette interdiction.

1) Définitions et enjeux du clonage thérapeutique

1-1 - Qu'est-ce que le clonage ?

1-1-1) Qu'est-ce qu'un clone ?⁷³

C'est un ensemble de cellules ayant les mêmes caractéristiques ; par exemple les lymphocytes leucémiques ont tous les mêmes caractères biochimiques et morphologiques : ils constituent un clone cellulaire pathologique⁷⁴.

Le clonage est une intervention, artificielle ou naturelle, aboutissant à des copies de matériels biologiques.

En biologie cellulaire, un clone est une colonie de cellules obtenues à partir de divisions successives d'une seule cellule souche (la cellule mère donne deux cellules filles qui vont à leur tour se diviser, et ainsi de suite...). Toutes les cellules possèdent le même patrimoine génétique.

En biologie moléculaire, le terme de clonage désigne l'opération qui consiste par exemple à isoler et à multiplier une bactérie dans laquelle on a inséré un segment d'ADN d'origine animale ou végétale, comme des gènes isolés ou des fragments de gènes que l'on souhaite obtenir en grande quantité. Il est également possible de dupliquer des êtres pluricellulaires.

On désigne aussi par le terme « clones » des individus au patrimoine génétique identique.

Par facilité, on considère qu'il y a identité de matériel héréditaire lorsqu'il y a identité du génome du noyau cellulaire. Cette conception n'est pas rigoureusement exacte car elle ne prend pas en compte le petit contingent de gènes qui existent dans les mitochondries*, localisées dans le cytoplasme* de l'ovule. Ces gènes, ainsi que les phénomènes épigénétiques*, c'est-à-dire liés à l'environnement, ont un rôle important dans l'expression du génome. Les jumeaux univitellins partagent à la fois le même patrimoine génétique nucléaire et mitochondrial : ce sont des clones

⁷³ Voir C. El-Bez, « Notions de biologie sur le clonage », in Le clonage humain en arguments, F. Haldemann, H. Poltier, S. Romagnoli (dir), 2005, éd. Georg

⁷⁴ Audition du 18 mai 2006 : Bertrand Weil, PUPH, est Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Créteil

parfaits. En revanche, les clones obtenus par transfert nucléaire ne sont pas rigoureusement identiques. Par exemple, les clones bovins créés par Jean-Paul Renard n'ont pas forcément la même couleur de pelage d'un clone à l'autre et par rapport à celui de l'animal cloné. Le concept de « clone – photocopie » est donc une fausse image⁷⁵ car peuvent survenir des phénomènes aléatoires de migration cellulaire ou l'influence des mitochondries...

Les clones peuvent être obtenus de deux façons :

- le « clonage par transfert de noyau somatique »,
- le « clonage par scission embryonnaire » c'est-à-dire par division artificielle d'un embryon issu de cellules germinales (scission gémellaire de l'œuf fécondé) (Figure 8).

1-1-2) Le clonage par scission gémellaire de l'œuf fécondé

Cette technique parfois appelée scission embryonnaire, scission gémellaire, division de la masse embryonnaire ou encore séparation blastomérique, imite la formation naturelle de jumeaux monozygotes*.

Il est en effet possible de séparer les blastomères jusqu'au stade de 8 cellules. La scission gémellaire consiste en la séparation des différentes cellules du blastomère* qui constituent l'embryon (du stade 4 cellules au stade 8 cellules) pour créer plusieurs embryons identiques.

Chaque blastomère ainsi isolé et implanté pourrait théoriquement donner naissance à un individu complet et viable: c'est la définition de la totipotence*. Les huit blastomères donneraient naissance à huit individus parfaitement identiques comme le sont des jumeaux monozygotes*. Ils partageraient le même patrimoine génétique tant nucléaire que mitochondrial.

Figure 7 : Embryon au stade 8 cellules (8 blastomères)



Echelle :



⁷⁵ Audition du 23 mars 2006 : Pierre Jouannet, PUPH, est médecin et biologiste, Chef du service de biologie de la reproduction à l'Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul.

0

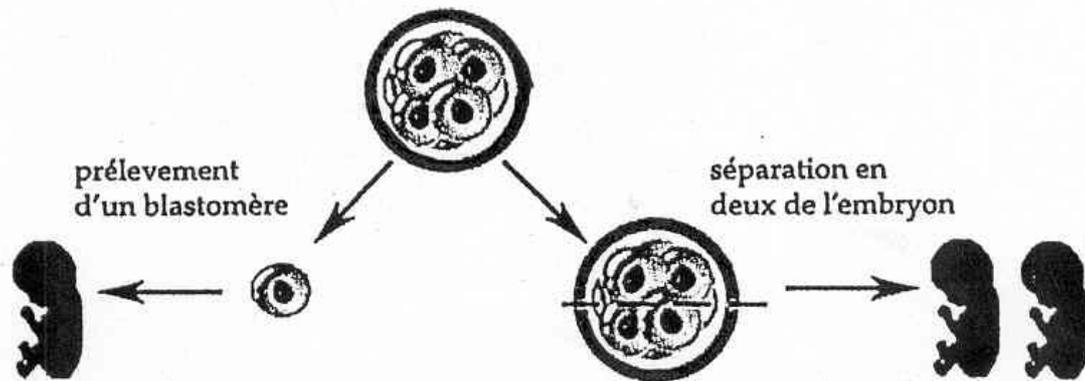
1mm

Cette méthode, couramment employée en élevage, a été utilisée pour différentes espèces de mammifères : la souris, le rat, le lapin, le mouton, le bœuf, le porc et le macaque rhésus⁷⁶.

Les embryons obtenus par cette méthode sont issus d'un œuf fécondé selon l'union naturelle d'un gamète mâle et d'un gamète femelle.

Figure 8: Le clonage par scission gémellaire de l'œuf fécondé

Extrait de C. El-Bez, « Notions de biologie sur le clonage » in *Le clonage humain en arguments*, F.Haldemann, H.Potier, S.Romagnoli (dir), éd. Georg, 2005



1-1-3) Le clonage par transfert de noyau cellulaire

Le transfert de noyau cellulaire peut procéder de deux méthodes différentes:

- **la première** désigne le transfert d'un noyau prélevé sur une cellule somatique dite « donneuse » dans un ovocyte préalablement énucléé.

Deux éléments sont essentiels : l'ovule et son cytoplasme, dont on a retiré le noyau (à $N=23$ chromosomes)*, par exemple par aspiration à l'aide d'une micropipette, et le noyau d'une cellule donneuse (à $2N=46$ chromosomes)* qui contient tout le matériel héréditaire, a été extrait d'une cellule du corps dite somatique* pour être réimplanté dans le cytoplasme de l'ovule énucléé. Le noyau de la cellule donneuse va alors fusionner avec l'ovule énucléé pour donner un produit cellulaire similaire à un ovule fécondé par un spermatozoïde.

⁷⁶ Audition du 27 avril 2006 : Spiros Simitis est Professeur de droit à l'Université de Francfort, Ancien Président du comité d'éthique allemand.

Avis du Comité d'Éthique Allemand, « *Le clonage aux fins de reproduction et le clonage à des fins de recherche biomédicale* », 2005

Cette méthode permet de ne garder que le cytoplasme de l'ovule qui est un élément essentiel pour le développement de l'embryon. C'est lui qui contient les facteurs de développement ainsi que les composants nécessaires à l'élaboration des éléments cellulaires jusqu'à la formation du blastocyste⁷⁶. Enucléé, l'ovule devient presque génétiquement muet, à l'exception toutefois des quelques gènes qui n'appartiennent pas au noyau mais aux mitochondries.

Figure 9: Photo d'un ovocyte mature après prélèvement dans l'ovaire.



Il est entouré des cellules du cumulus oophorus (composé de cellules folliculaires*).

Echelle :



0

1 mm

- **la deuxième** s'effectue par fusion d'une cellule entière avec un ovocyte énucléé. Le patrimoine génétique cytoplasmique du donneur est alors conservé. Les embryons ainsi produits ne procèdent pas de la fécondation initiale de deux gamètes mâle et femelle.

*Le clonage consiste en la production d'organismes génétiquement identiques.
Il peut procéder de deux techniques différentes :*

- la scission gémellaire de l'œuf fécondé consiste en la séparation des cellules blastomères de l'embryon et aboutit à la création d'autant d'individus que de cellules blastomères isolées. Ceux-ci seront des jumeaux monozygotes génétiquement identiques tant au niveau nucléaire qu'au niveau mitochondrial*.
- Le transfert de noyau somatique consiste en l'introduction du noyau d'une cellule somatique donneuse dans le cytoplasme d'un ovule préalablement énucléé. Il aboutit à la création d'un individu identique génétiquement au donneur de cellule somatique bien que certains gènes présents dans le cytoplasme de l'ovule receveur puissent introduire des différences.

1-2 – Qu'est-ce que le « clonage thérapeutique » ?

Le clonage thérapeutique, s'il procède de la même technique que le clonage reproductif, ne vise pas à donner naissance à des êtres vivants. Les similitudes techniques entre clonage thérapeutique et clonage reproductif se limitent à des manipulations cellulaires initiales, mais le projet et le résultat sont différents⁷⁷. Il se différencie par ses finalités scientifique et thérapeutique. Certains pays l'autorisent, d'autres, comme la France, l'interdisent.

1-2-1) Le clonage dit thérapeutique ne peut être procréatif

Le clonage reproductif désigne un procédé dont l'objectif final est l'induction d'une grossesse et la naissance d'un individu génétiquement identique, ce qui pourrait mener chez l'homme à une insupportable possibilité d'eugénisme. Le clonage thérapeutique, à l'opposé, désigne un procédé qui ne vise à produire que des cellules souches embryonnaires dont la récolte aboutira automatiquement à la destruction de l'embryon. Ces cellules ES aboutiraient à des lignées cellulaires extraites d'embryons artificiellement produits à ce seul effet, par clonage.

In vitro, les embryons clonés peuvent se développer jusqu'au stade de huit cellules. Pour qu'ils puissent donner naissance à un être vivant, il faudrait qu'ils soient implantés dans un utérus maternel. Or, cette opération est strictement interdite chez l'homme : le clonage reproductif humain a été condamné par de nombreux pays. Depuis la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, la France punit ce crime de trente ans d'emprisonnement.

Depuis 2002, il est puni de 10 ans d'emprisonnement au Royaume-Uni.

Le Conseil de l'Europe à travers la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine et son Protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains (page 149), a exprimé une position claire sur le sujet. Tous les pays ayant ratifié cette convention ont interdit le clonage reproductif sur leur territoire national. Depuis mars 2005, une Déclaration des Nations Unies sur le clonage des êtres humains, encourage les gouvernements à interdire toute forme de clonage humain. Non contraignant, ce texte n'en révèle pas moins une idée majoritaire : la condamnation universelle du clonage reproductif humain.

⁷⁷ Comité Consultatif de Bioéthique - Belgique - Avis n° 24 du 13 octobre 2003 relatif aux cellules souches humaines et au clonage thérapeutique.

1-2-2) Le clonage thérapeutique permet la production de connaissances scientifiques

Par transfert nucléaire, il est techniquement possible de créer des embryons clonés capables de se développer *in vitro* jusqu'au stade blastocyste (Figure 4). Vers le quatrième jour, des cellules souches embryonnaires en sont extraites et mises en culture, ce qui fait disparaître l'embryon lui-même. Elles sont conservées en laboratoire pour établir des lignées de cellules souches embryonnaires et procéder à des recherches telles que l'étude de leur mode de différenciation.

Tout d'abord, la technique du clonage en elle-même peut permettre de mieux approfondir deux questions fondamentales de la biologie :

- L'activité de régulation des gènes : la dissociation du noyau d'avec son microenvironnement perturbe les mécanismes fondamentaux de cette régulation et permet de mieux les comprendre.
- Le « programme de développement » qui fait que d'une seule cellule, l'ovule fécondé est capable de donner un organisme vivant aussi complexe que peut l'être un homme. Le clonage remet en question l'irréversibilité du temps biologique attachée au concept de programme en permettant une « reprogrammation »⁷⁸.

Le clonage thérapeutique vise spécifiquement à la production de connaissances fondamentales concernant l'embryogenèse humaine. Les premiers stades de développement cellulaire avec ou sans anomalies génétiques sont encore peu connus et rendent nécessaire l'analyse sur des cellules humaines⁷⁹.

A plus long terme, le clonage thérapeutique permettrait de produire des lignées de cellules souches embryonnaires développées *in vitro* et immortelles, dérivées d'embryons clonés. Ces cellules n'auraient d'autre utilité que de constituer un matériau de recherche et ne pourraient en aucun cas être implantées dans un utérus pour provoquer une gestation.

Enfin, l'immense et passionnant défi du clonage thérapeutique est de faire espérer l'obtention, à partir de cellules souches embryonnaires clonées, de cellules spécialisées utilisables dans le cadre d'une thérapie cellulaire ou pour créer artificiellement des tissus et des organes en vue d'une greffe.

Ainsi en est-il de certains scientifiques qui travaillent sur les maladies neurodégénératives. Actuellement, Marc Peschanski et son équipe⁸⁰ travaillent à la mise au point d'une thérapie cellulaire pour soigner la chorée de Huntington à partir de cellules souches fœtales. La possibilité de créer des cellules souches clonées, qui

⁷⁸ Audition du 20 avril 2006 : Jean-Paul Renard est ingénieur à l'INRA et Directeur de l'Unité de Biologie du Développement et Biotechnologie de l'INRA

⁷⁹ Audition du 23 mars 2006 : Michel Vekemans, PUPH, est Embryologiste et Chef du service de cytogénétique à l'Hôpital Necker à Paris.

⁸⁰ Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM, Unité 421, « Neuroplasticité et thérapeutique ».

auraient les mêmes caractéristiques et le même potentiel que les cellules souches prélevées *in vivo*, permettrait de résoudre la question technique et éthique de leur difficile accessibilité. De plus, elles présenteraient l'avantage d'être immunocompatibles avec le donneur du noyau cellulaire réduisant d'autant les risques de rejet de greffe. A partir du prélèvement d'une cellule somatique à un patient, on pourrait lui créer, par clonage thérapeutique, une thérapie cellulaire « sur mesure ».

1-2-3) Le clonage thérapeutique, un rempart contre le clonage reproductif ?

Le clonage thérapeutique est parfois présenté comme un danger. Procédant de la même technique que le clonage reproductif, il peut être perçu comme la « première étape » vers le clonage reproductif. Poursuivant en fait d'autres finalités, il pourrait contribuer à favoriser des abus.

Dans l'hypothèse selon laquelle la technique du clonage thérapeutique serait aboutie et parfaitement maîtrisée, certains pensent que le clonage thérapeutique servirait à saper tout l'intérêt du clonage reproductif.

Le clonage reproductif pourrait théoriquement avoir trois types de motifs :

- politiques et idéologiques comme l'illustre la secte des Raëliens. Les Raëliens ont pour but commun de récolter des fonds pour la construction de la première ambassade Elohim sur Terre : ces êtres vivant à 9 milliards de km de la Terre auraient donné naissance à l'espèce humaine par le clonage il y a 25'000 ans. Ils prônent aussi la vie éternelle par clonage reproductif. Cette démarche est condamnée dans de nombreux pays. Il faudrait qu'un texte à valeur contraignante soit élaboré au niveau international (Nations-Unies).

- prolonger la vie d'un individu à travers son clone. Comme déjà mentionné, cet argument repose sur une erreur fondamentale : le clonage ne permet pas de reproduire une personne à l'identique. Le « clonage photocopie » est une illusion.

- procréer, pour un couple stérile qui n'aurait pas de gamètes. Cette démarche, sans doute plus compréhensible, pourrait se trouver techniquement résolue par un clonage thérapeutique.

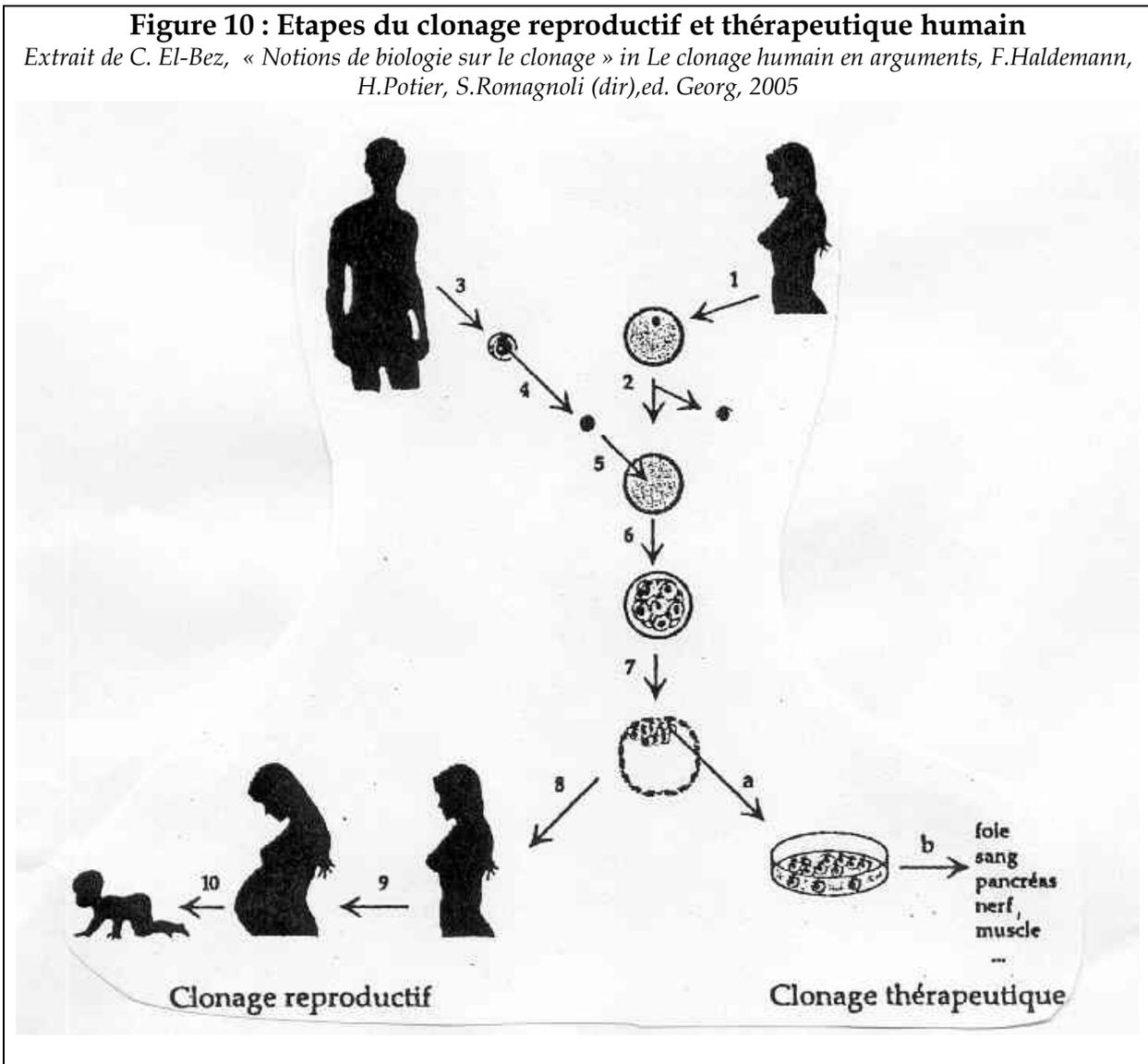
En effet, chez la souris, il a été montré récemment qu'il était possible de fabriquer des cellules germinales, des spermatozoïdes ou des ovocytes, à partir de cellules souches embryonnaires⁸¹. On peut en inférer qu'à partir de cellules ES dérivées d'embryons clonés, on puisse obtenir des spermatozoïdes ou des ovules, même pour les hommes et les femmes irrémédiablement stériles. Il n'y aurait donc plus de raison acceptable humainement d'envisager un clonage reproductif.

Même si ces perspectives restent lointaines, la recherche sur les cellules souches ES clonées demeure une voie très intéressante à explorer et qui pourrait rendre inutile toute velléité de clonage reproductif.

⁸¹ Toyooka et al., "Embryonic stem cells can form sperm cells *in vitro*", *PNAS*, 2003, 10, 1457-62

Aubner et al., "Derivation of ovocytes from mouse embryonic stem cells", *Science*, 2003, 300, 1251-6

Le clonage thérapeutique se différencie du clonage reproductif par ses finalités. Il ne vise pas l'induction d'une grossesse et la naissance d'un individu génétiquement identique. Il sert, à travers la création de cellules souches embryonnaires, à développer les connaissances fondamentales sur leurs mécanismes de différenciation, sur les premiers stades de développement de l'embryon... A terme, il pourrait ouvrir la voie à de nombreuses thérapeutiques.



1-3 - L'embryon, principal protagoniste

La recherche sur les cellules souches embryonnaires tout comme la technique du clonage chez l'homme (reproductif mais aussi thérapeutique) suscitent des débats en ce qu'ils ont recours à l'embryon comme source première de cellules. Toute la

question consiste à savoir si de telles manipulations portent atteinte ou pas à l'intégrité et à la dignité de l'embryon (page 92).

La définition de l'embryon humain revêt donc un caractère de toute première importance. Sans anticiper sur les débats éthiques qui seront exposés ultérieurement, ce paragraphe vise à donner des éléments de définition de l'embryon.

La définition d'un embryon peut sembler sans ambiguïté : « *c'est un organisme en voie de développement, depuis son stade unicellulaire jusqu'à la réalisation d'une forme capable de vie autonome* »⁸².

Cet embryon a pu être engendré de diverses manières : par fécondation d'un gamète femelle par un gamète mâle, par parthénogenèse - c'est-à-dire à partir d'un unique ovule sans intervention d'un spermatozoïde - ou par étrogenèse - c'est-à-dire à partir d'un seul spermatozoïde sans intervention d'un ovule.

Lorsque l'on a réussi à cloner des animaux par transfert nucléaire, on a aussi parlé « d'embryon ».

L'embryon est en somme défini par sa capacité théorique à produire un organisme complet et viable. Peu importe son mode de production, puisque seul compte son « potentiel » de création.

Pour certains, ce potentiel n'existe pas dès l'origine de l'embryon c'est-à-dire, pour un embryon humain naturel dès la fécondation et pour un embryon humain cloné, dès le transfert de noyau *in vitro*.

- L'embryon naturel humain de la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde à la naissance d'un enfant, franchirait différents stades de développement dont l'un serait déterminant⁸³. Dans le continuum que constitue la vie intra-utérine de l'embryon, il serait possible d'identifier un stade à partir duquel l'être cellulaire deviendrait un individu potentiel : le quatorzième jour, celui de la gastrulation*.

Date charnière, le quatorzième jour marquerait la limite entre le « pré-embryon » et l'embryon devenu individu potentiel par l'apparition du troisième feuillet qu'est le mésoderme.

L'individu résulte du développement de trois feuillets : l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme. Pour les embryologistes, c'est ce dernier feuillet qui est essentiel pour aboutir à un individu complet et viable.

- L'embryon humain cloné, résultant d'un transfert nucléaire, a été créé en laboratoire. Il y est conservé pour les premiers stades de son développement jusqu'à l'extraction des cellules souches embryonnaires qui implique sa destruction.

Dans le cas où l'on ne prélèverait pas de cellules ES, cet embryon ne pourrait pas se développer après le stade blastocyste, c'est-à-dire après cinq jours.

Possédant pourtant tout le matériel génétique nécessaire à la constitution d'un individu, il ne pourrait pas y aboutir sans être implanté dans l'utérus maternel.

⁸² A. Kahn, « Le clonage thérapeutique et le statut de l'embryon », in *Le clonage humain, en arguments*, F. Haldemann, H. Poltier, S. Romagnoli (dir), 2005, éd. Georg, p. 153-163

⁸³ Audition du 23 mars 2006 : Michel Vekemans, PUPH, est Embryologiste et Chef du service de cytogénétique à l'Hôpital Necker à Paris.

L'étape clé, la rupture entre l'artifice et la vie, est l'implantation utérine : la nidation⁸⁴ (Figures 10 et 11). C'est à partir de ce moment que l'embryon établit une relation fonctionnelle avec sa mère.

L'embryon désignant le potentiel réel de donner naissance à un individu ne peut être considéré comme tel, qu'une fois implanté.

Une telle conception scientifique, parfaitement recevable, explique pourquoi certains chercheurs considèrent que les travaux sur les cellules souches embryonnaires ainsi que le clonage thérapeutique ne portent pas atteinte à l'intégrité de l'embryon. Les cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons n'ayant pas vocation à être implantés : ils ne sont donc pas « en développement et ne peuvent pas aller jusqu'à la réalisation d'une forme capable de vie autonome ».

Figure 11 : Schéma - La nidation

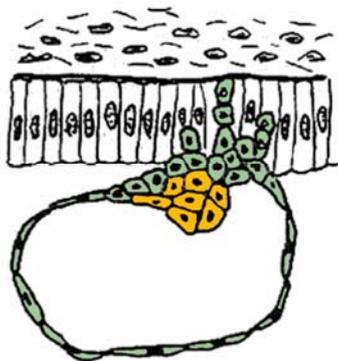


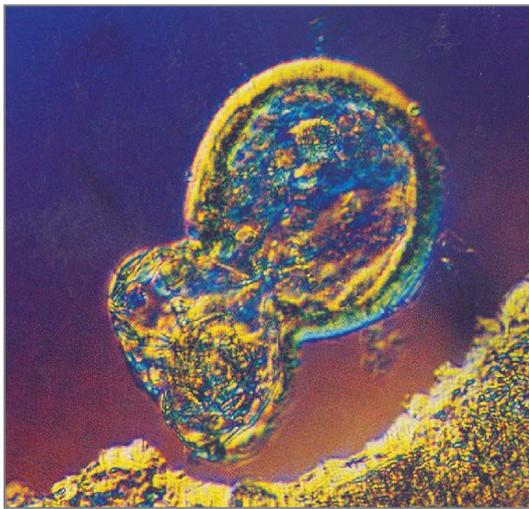
Schéma de blastocyste débutant l'implantation dans la muqueuse utérine.
Le blastocyste est sorti de la zone pellucide et après avoir adhéré aux cellules de l'épithélium, les cellules prolifèrent, pénètrent l'épithélium et vont envahir l'endomètre.

Echelle :

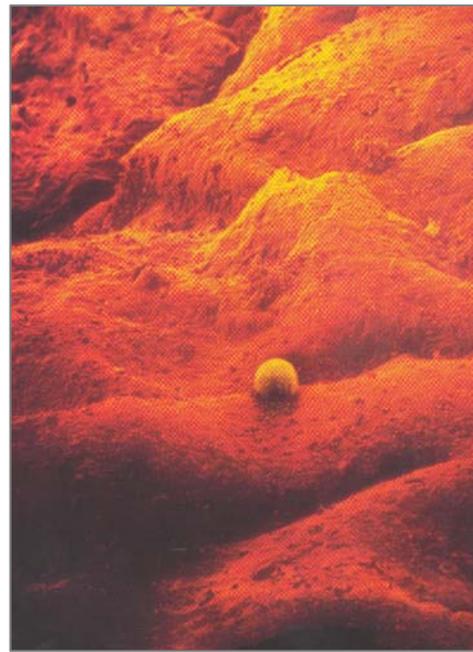


⁸⁴ Audition du 27 avril 200 : René Frydman, PUPH, est gynécologue, chef du service gynécologie-obstétrique de l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart.

Figure 12 : Photos - La nidation



1 - Vue microscopique



2 - Vue macroscopique

1 - Le clonage reproductif viserait à induire une grossesse et la naissance d'un individu et supposerait une implantation utérine indispensable à sa nidation. Des essais sont pratiqués

chez l'animal mais de nombreux obstacles persistent. Chez l'être humain, il est et doit rester prohibé.

2 - Le clonage thérapeutique vise la création d'embryons en vue d'en extraire les cellules souches embryonnaires. Il a pour objectif de développer les connaissances sur l'embryogenèse, et à terme la production de cellules spécialisées voire de tissus et d'organes immunocompatibles avec le patient.

3 - L'emploi du terme « thérapeutique » ainsi que celui de « clonage » suscitent la controverse. Certains proposent l'expression « transfert nucléaire somatique », d'autres « clonage scientifique » ou encore « clonage non-reproductif ».

4 - La définition scientifique de l'embryon interviendrait dans le débat éthique de l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires et du clonage thérapeutique. L'embryon humain naturel ne possède le potentiel tissulaire nécessaire à la vie qu'à partir du quatorzième jour de son développement ; l'embryon humain cloné ne pourrait être considéré comme tel qu'à partir de l'étape de la nidation qui suppose une implantation utérine facile à interdire.

2) Avancées et difficultés du clonage thérapeutique

En apparence très simple, le clonage thérapeutique se heurte à de nombreuses difficultés que les enseignements du clonage chez l'animal peuvent contribuer à résoudre. Cette partie fait l'état des lieux de la mise au point du clonage thérapeutique chez l'homme. Elle indique l'état d'avancement de la technique du clonage chez l'animal afin de comprendre ce que le clonage thérapeutique chez l'homme peut en apprendre.

2-1 - Les espoirs nourris par le clonage chez l'animal⁸⁵

2-1-1) Le clonage chez l'animal : résultats

Le clonage reproductif chez l'animal a abouti à ce jour à la naissance d'animaux viables, adultes et fertiles chez une douzaine d'espèces. L'efficacité exprimée en nombre d'animaux nés par ovule utilisé est cependant faible, de l'ordre de 1 à 5% seulement. Elle peut atteindre 10% chez des espèces comme le bovin, ceci avec certaines cultures de cellules donneuses de noyaux.

Le clonage à finalité thérapeutique est étudié chez l'animal essentiellement comme situation modèle. Il importe en préalable de souligner qu'il n'existe que très peu d'espèces pour lesquelles des lignées de cellules embryonnaires souches pluripotentes ont pu être isolées. Ces cellules n'existent seulement que chez la souris, le singe rhésus et chez le rat (pour cette dernière espèce le caractère pluripotent est imparfait puisque la différenciation en cellules germinales n'est pas possible).

⁸⁵ Audition du 20 avril 2006: Jean-Paul Renard est ingénieur à l'INRA et Directeur de l'Unité de Biologie du Développement et Biotechnologie de l'INRA.

Texte à paraître dans « Psychanalyse d'abord ! »: « Le clonage : rupture ou continuité »

Texte à paraître : « Le clonage animal et son apport à la recherche médicale »

Chez la souris, la faisabilité du clonage thérapeutique a été démontrée avec des lignées de cellules ES isolées à partir d'embryons (au stade blastocyste) eux même issus de clonage. Ces cellules (NT-ES) ont pu être obtenues à partir de plusieurs types de cellules donneuses. Avec certains fonds génétiques (lignées) elles peuvent même être plus facilement obtenues qu'à partir de blastocystes directement issus de fécondation⁸⁶. Elles peuvent aussi être établies à partir de différentes sources de noyaux, cellules neuronales ou lymphocytaires, alors qu'*in vivo*, ces embryons ne se développent pas à terme⁸⁷. Ceci s'explique par le fait qu'une partie des défauts de développement a une origine extra-embryonnaire (les tissus qui participent à la formation du placenta). Dans ces cas là, l'échec ne vient pas de l'embryon lui même mais de relations fonctionnelles défectueuses entre le tissu utérin et les tissus embryonnaires.

Ces défauts révèlent l'existence de mécanismes épigénétiques survenant très tôt au cours du développement. Ces régulations épigénétiques jouent un rôle important dès la fécondation. En effet, un ovule énucléé n'est pas une cellule vide : le cytoplasme de l'ovule interagit avec le « programme génétique ». Ce cytoplasme recèle aussi les mitochondries. Ainsi, un clone ne peut pas être une copie parfaite de l'original. Le clonage animal est donc aussi un moyen d'étudier des animaux génétiquement identiques mais épigénétiquement différents.

Chez les primates, ont pu être dérivées des cellules ES à partir d'embryons de singes comme à partir d'embryons humains⁸⁸. Contrairement à ce qui avait été affirmé il y a quelques années il est possible, chez le singe Rhésus, d'obtenir des blastocystes clonés à partir de cellules somatiques⁸⁹. Récemment il a été montré que le taux de blastocystes était seulement deux fois plus faible que celui résultant de fécondation *in vivo* (25% contre 50%⁹⁰). Ces données constituent une première étape vers l'établissement de lignées de cellules NT-ES. Il reste toutefois à démontrer de façon irréfutable que de telles cellules peuvent être dérivées de ces embryons clonés de singe.

2-1-2) Les enseignements du clonage chez l'animal

⁸⁶ Wakayama S, Ohta H, Kishigami S, Thuan NV, Hikichi T, Mizutani E, Miyake M, Wakayama T., "Establishment of male and female nuclear transfer embryonic stem cell lines from different mouse strains and tissues", *Biol. Reprod.*, 2005; 72: 932-936.

⁸⁷ Hochedlinger K, Jaenisch R. "Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T donor cells", *Nature*, 2002; 415: 1035-1038.

Et, Kawase E, Yamazaki Y, Yagi T, Yanagimachi R, Pedersen RA. "Mouse embryonic stem (ES) cell lines established from neuronal cell-derived cloned blastocysts", *Genesis*, 2000; 28: 156-163.

⁸⁸ Wolf DP, Kuo HC, Pau KY, Lester L., "Progress with nonhuman primate embryonic stem cells", *Biol. Reprod.*, 2004; 71: 1766-1771.

Et, Carpenter MK, Rosler E, Rao MS. "Characterization and differentiation of human embryonic stem cells", *Cloning Stem Cells*, 2003; 5: 79-88.

⁸⁹ Simerly C, Navara C, Hwan Hyun S, Chun Lee B, Keun Kang S, Capuano S, Gosman G, Dominko T, Chong K-Y, Compton D. Embryogenesis and blastocyst development after somatic cell nuclear transfer in nonhuman primates: overcoming defects caused by meiotic spindle extraction. *Dev. Biol.* 2004; 276: 237-252.

⁹⁰ Zhou Q et al. 2006 A comparative approach to somatic cell nuclear transfer in the rhesus monkey *Human Reproduction* (accepté pour publication)

L'apport du clonage animal à la recherche médicale, qu'il soit reproductif ou à visée thérapeutique est important : le clonage reproductif animal contribue à mieux connaître la part du développement fœtal dans l'apparition à l'âge adulte de physiopathologies prévalentes chez l'homme. Quant au clonage thérapeutique animal, il contribue à révéler de nouvelles propriétés des cellules ES.

Le clonage reste avant tout une technique de recherche utilisée pour définir la part de l'épigénèse dans la réalisation d'un programme de développement⁹¹ et mieux comprendre la nature des remaniements de structure et de fonction que subit le noyau au cours de la reprogrammation.

Le recours aux modèles animaux est une façon de sérier les questions avant de passer à l'homme. Ainsi, chez l'animal, les conditions de culture des embryons après fécondation *in vitro*, même de courte durée, peuvent avoir des conséquences à long terme sur leur développement avec des répercussions à l'âge adulte.

L'évaluation de ces risques épigénétiques avec l'embryon humain pose la question du choix du meilleur modèle animal selon la nature de la question scientifique posée et sur un plan différent, celle du soutien dans la durée à des collaborations scientifiques bâties sur des programmes autorisant l'accès aux embryons surnuméraires actuellement conservés à l'état congelé.

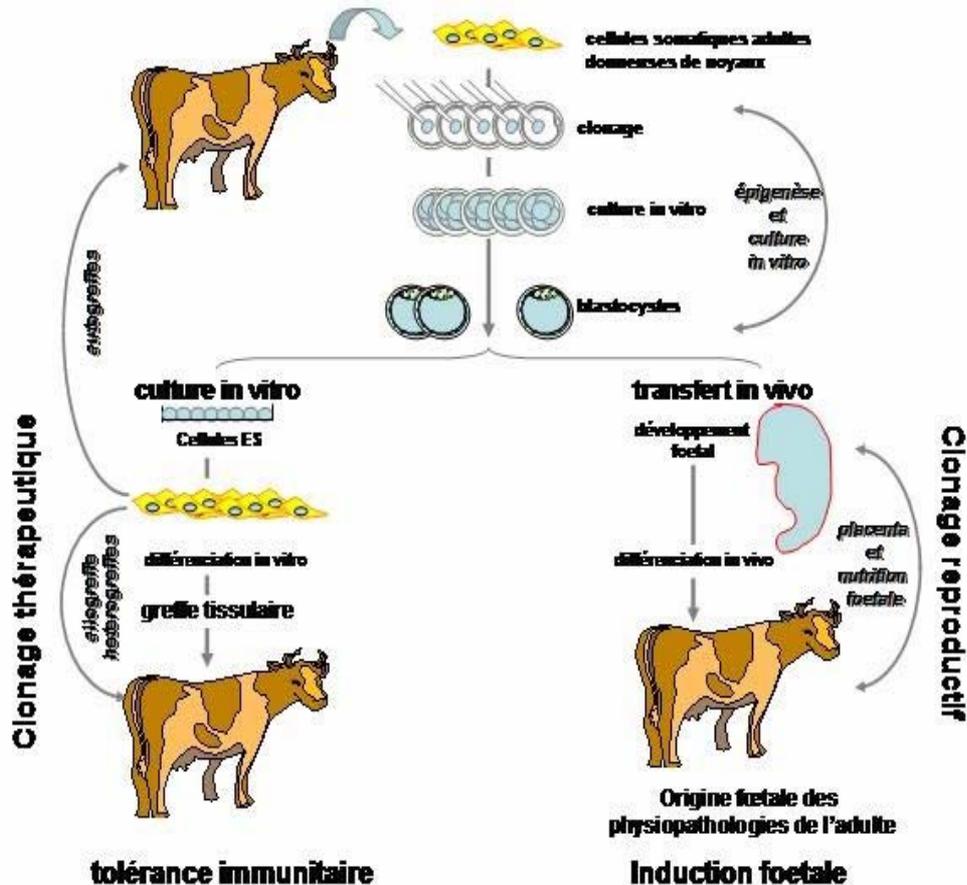
Le clonage chez l'animal sert à créditer le clonage thérapeutique chez l'homme. D'une part, il paraît relativement aisé chez la plupart des espèces animales étudiées, y compris les primates, d'obtenir par clonage un développement embryonnaire jusqu'au stade blastocyste, stade à partir duquel peuvent être dérivées les cellules embryonnaires pluripotentes. D'autre part, la faisabilité du clonage thérapeutique est maintenant démontrée chez la souris et l'extension à d'autres espèces dépend de la capacité à établir des lignées de cellules souches embryonnaires. A ce jour, cela n'est possible que chez la souris, les primates et dans une moindre mesure, le rat.

Ce crédit scientifique reste insuffisant face aux questions qui restent à résoudre, notamment la capacité d'un noyau de cellule somatique de « récapituler » toutes les étapes du développement pour se reprogrammer à l'état embryonnaire.

Figure 13 : L'apport du clonage animal à la recherche médicale

⁹¹ Beaujean N., Martin C., Debey P., Renard J.P., « Reprogramming and epigenesis », *Med Sci*, 2005 ; 21 : 412-421.

L'apport du clonage animal à la recherche médicale



Source : Jean-Paul Renard

2-1-3) Quelques difficultés techniques mieux comprises

Le faible taux de succès du clonage chez l'animal soulève de nombreuses interrogations. Il est difficile d'en établir une cause certaine car il résulte de plusieurs étapes.

- La **reprogrammation des noyaux cellulaires** est la première étape délicate à réaliser. Le noyau cellulaire, avant d'être transféré dans l'ovule énucléé, doit être préparé. Une cellule, au cours de son développement, se spécialise et s'éloigne de l'état initial de l'ovule fécondé. Même si les informations contenues dans le matériel héréditaire ne changent pas, l'ADN se modifie par la fixation de groupements méthyle. Ceux-ci jouent un rôle important car ils commandent la lecture de l'ADN et l'expression des gènes. L'éventail des ARN et des protéines cellulaires en est ainsi modifié.

Pour opérer un clonage par transfert nucléaire, il faut reprogrammer le noyau afin qu'il revienne à l'état caractéristique de l'ovule fécondé. Or, cette reprogrammation réussit très rarement. D'ailleurs, le clonage à partir de cellules souches

embryonnaires connaît un meilleur taux de réussite que lorsqu'il procède de cellules somatiques⁹².

- Dans le cas où un clonage s'effectuerait idéalement, une question demeure : qu'en est-il de l'état de **santé de ces clones** ? Quelle est leur espérance de vie ?

A côté des nombreux clones perdus par avortement en début de gestation ou de mort périnatale, certains clones présentent des troubles du développement ou des malformations diverses, il sont parfois atteints du « *large offspring syndrome* », c'est-à-dire présentent des caractères de gigantisme à la naissance. On a aussi observé que nombre d'entre eux développaient prématurément des maladies diverses dues au vieillissement ou à des phénomènes d'usure. Héritage de mutations somatiques ? Erreurs de reprogrammation ? Le clone pourrait aussi hériter de l'âge du donneur du noyau cellulaire.

Enfin, on ne peut pas affirmer que la technique même de clonage ne soit pas en cause.

Le clonage chez l'animal contribue à la mise au point de la technique du clonage thérapeutique chez l'homme.

Il permet de développer des connaissances sur la régulation de l'activité des gènes ainsi que sur la capacité à « reprogrammer » le noyau cellulaire.

Enfin, il contribue à améliorer notre compréhension des phénomènes épigénétiques.

2-2 – L'intérêt scientifique du clonage thérapeutique

L'annonce frauduleuse, largement médiatisée, de succès en matière de clonage thérapeutique par une équipe de Corée du Sud a contribué récemment à accroître encore un peu plus la méfiance vis-à-vis de cet axe de recherche. Ces errements procèdent d'une politique de recherche mise en œuvre à travers les institutions nationales de ce pays. Ils conduisent aussi à recommander plus de raison dans l'annonce de résultats par les revues scientifiques dites « prestigieuses »⁹³. Cependant, ils ne remettent pas en cause sur le plan strictement scientifique la faisabilité du clonage thérapeutique.

Enfin, le clonage thérapeutique, crédité par les avancées du clonage chez l'animal, offre des avantages scientifiques à même d'encourager la recherche dans ce domaine.

2-2-1) Obtenir des cellules souches en quantité

⁹² Avis du Comité d'Éthique Allemand, « *Le clonage aux fins de reproduction et le clonage à des fins de recherche biomédicale* », 2005

⁹³ Orkin SH. "Reactions to the Hwang scandal", *Science*, 2006; 311: 606-607.

Le transfert nucléaire permettrait de diversifier les sources de cellules souches embryonnaires. Les embryons surnuméraires ne seraient plus la seule source d'approvisionnement. Le transfert nucléaire garantirait, en quantité et en qualité, une seconde source de cellules souches embryonnaires potentiellement inépuisable.

2-2-2) Contourner la barrière immunologique

Si cette technique venait à être maîtrisée, il serait possible de procéder à des autogreffes et ainsi de contourner la barrière immunologique qui est aujourd'hui un obstacle à la thérapie cellulaire. En procédant au transfert du noyau d'une cellule somatique normale d'un patient, on imagine que l'embryon en résultant, possédant le même matériel génétique que celui-ci, produirait des cellules souches embryonnaires potentiellement compatibles une fois différenciées. En outre, pour Marc Peschanski⁹⁴, les lignées de cellules souches embryonnaires issues du transfert nucléaire permettraient de constituer des banques de cellules en fonction de leurs marqueurs HLA (Tableau 2). A partir de 150 lignées, il serait possible de couvrir l'ensemble des haplotypes envisageables - c'est-à-dire la combinaison de 2 allèles sur un même segment de chromosome - et de disposer de cellules immunohistocompatibles avec tous les patients.

2-2-3) Accéder à des cellules souches pathologiques

Enfin, l'accès aux cellules souches pathologiques représente un enjeu de taille pour la connaissance du développement embryonnaire ainsi que pour nombre de pathologies génétiques ou résultant d'anomalies survenues au cours de développement embryonnaire.

Certaines pathologies ne sont pas accessibles directement chez l'homme. Le clonage thérapeutique à partir de cellules porteuses d'anomalies permettrait de disposer de modèles d'études uniques, forts utiles pour le développement de la recherche fondamentale. Ces cellules pathologiques sont pour l'heure inaccessibles. Les embryons anormaux créés dans le cadre d'une démarche de Procréation Médicalement Assistée* (AMP) sont détruits automatiquement. On ne peut donc pas en dériver des lignées de cellules pathologiques pour la recherche.

⁹⁴ Audition du 16 mars 2006: Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM, Unité 421, « Neuroplasticité et thérapeutique »

Le clonage thérapeutique comporte des avantages propres qui pourraient nourrir les recherches sur les cellules souches adultes et sur les cellules souches embryonnaires. Il permettrait de disposer de cellules souches embryonnaires sans limitation, de disposer de cellules souches pathologiques et de contourner le risque de rejet immunitaire en cas de thérapie cellulaire.

2-3 - La recherche fondamentale, indispensable pour résoudre les inconnues

Comme le rappelle Jean-Paul Renard, « *l'acquisition de connaissances fondamentales demeurent une priorité* ». Le clonage animal reproductif et thérapeutique tout comme le clonage thérapeutique chez l'homme, en est encore à ses balbutiements. De nombreux mécanismes restent incompris. Sans compromettre les perspectives thérapeutiques qui restent un objectif, ce constat rend nécessaire le développement de la recherche fondamentale. En France, où le clonage thérapeutique est interdit, les avancées peuvent se faire chez l'animal. Dans les pays où le clonage thérapeutique est autorisé, très peu de résultats ont, à ce jour, été publiés.

2-3-1) Les difficultés techniques à lever

Le clonage thérapeutique, aux perspectives séduisantes, se heurte à diverses difficultés technique et scientifique.

a) La faisabilité

Le transfert nucléaire de cellule somatique n'a officiellement jamais été démontré sur l'être humain. Depuis la supercherie scientifique de Woo Suk Hwang, aucun transfert nucléaire n'a été réussi même chez une espèce animale très proche de l'homme comme le chimpanzé par exemple avec qui nous avons une proximité génétique de 99%. Un des obstacles majeurs semble être la reprogrammation du noyau de la cellule donneuse (page 79) qui doit être préparé et rétabli à son état le plus proche de l'état embryonnaire.

En marge de l'affaire Hwang, la faisabilité de la technique continue d'alimenter des rumeurs : des expériences ont peut-être réussi (en Chine notamment) mais aucune publication ne permet de l'affirmer en juin 2006.

b) Maîtriser le processus de différenciation

Il est nécessaire de maîtriser parfaitement le processus de différenciation des cellules souches afin de créer des lignées de cellules qui seraient sans danger pour le receveur. La complexité des mécanismes de régulation rend peu vraisemblable une maîtrise totale à court terme.

c) Maîtriser le vieillissement accéléré

Comme mentionné page 79, on a observé que chez la plupart des animaux clonés se développaient des maladies dues à un vieillissement prématuré de leurs cellules. Celles-ci pourraient en partie provenir d'un raccourcissement excessif des télomères (les télomères sont les extrémités des chromosomes).

d) La disponibilité des ovocytes

La technique du transfert nucléaire repose sur l'introduction d'un noyau d'une cellule somatique dans un ovule énucléé. Si l'on peut prélever une cellule somatique chez l'adulte sans problème éthique ou d'accessibilité, il est plus problématique d'obtenir des ovocytes. Plusieurs sources d'ovocytes sont actuellement envisagées :

- La ponction d'ovocytes sur des donneuses qui se pratique suite à des stimulations hormonales. La procédure est pénible pour la femme, puisqu'elle nécessite une anesthésie au moins locale (anesthésie générale selon les cas).

- Le don d'ovocytes. Aujourd'hui, celui-ci est peu pratiqué en comparaison du don de sperme et ne se fait que dans le cadre d'une AMP* soit, dans un but procréatif. Il n'est donc pas envisagé de donner ces ovocytes à la recherche.

Si certains pensent que le don généreux d'ovocytes est envisageable⁹⁵, d'autres redoutent les pressions que certaines femmes pourraient subir⁹⁶. En effet, on peut raisonnablement craindre que sans un encadrement très strict, le transfert nucléaire encourage une certaine instrumentalisation des femmes⁹⁷.

Toutefois, on peut imaginer que les progrès scientifiques pourraient à terme, permettre de résoudre cette difficulté⁹⁸. Il pourrait être possible d'obtenir des ovocytes à partir de la différenciation de cellules ES⁹⁹.

De plus, dans le cadre d'une démarche d'AMP*, certains ovocytes immatures et non sélectionnés pourraient constituer une autre source potentielle d'ovocytes.

A ce titre, on pourrait envisager de développer la technique de la congélation des ovocytes pour créer des banques similaires à celles du sperme.

Enfin, on peut imaginer, dans le cadre d'un don d'organe classique, prélever les ovaires de femmes décédées¹⁰⁰ et faire des cultures d'ovocytes dans un but non procréatif.

Cette dernière inconnue pèse lourdement sur la faisabilité du clonage thérapeutique. Elle demeure une question cruciale sans réponse assurée.

2-3-2) L'expérience à l'étranger

a) Les résultats obtenus à l'étranger

Depuis l'affaire coréenne (page 60), un seul article d'une équipe anglaise¹⁰¹ a fait état de l'obtention d'embryons humains par clonage n'ayant pas atteint le stade de blastocyste. Dans ce pays où le clonage thérapeutique est autorisé et strictement encadré, trois demandes ont été déposées auprès des autorités compétentes, mais une seule équipe, (Cambridge) serait sans doute aujourd'hui à même de développer un programme sur ce thème.

⁹⁵ Audition du 6 avril 2006 : Claude Sureau, gynécologue obstétricien, est Membre du Comité Consultatif National d'Éthique et Président honoraire de l'Académie nationale de médecine.

⁹⁶ Audition du 23 mars 2006 : Bernard Debré est Professeur de médecine et Député de Paris.

⁹⁷ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Éthique. Audition du 30 mars 2006 : Arnold Munnich, PUPH, est Pédiatre et Généticien, Chef du service de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants malades, Membre de l'Académie des Sciences. Audition du 20 avril 2006 : Michel Morange est Professeur de biologie à l'École Normale Supérieure (Ulm). Audition du 9 mars 2006 : Anne Weber, Directeur de Recherche à l'INSERM (Unité 804).

⁹⁸ Audition du 6 avril 2006 : Denys Pellerin, est Chirurgien pédiatrique, Membre de l'Académie des sciences, Président de l'Académie nationale de médecine, membre du comité consultatif national d'éthique.

⁹⁹ Audition du 23 mars 2006 : Pierre Jouannet, PUPH, est Chef du service de biologie de la reproduction à l'Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul.

¹⁰⁰ Audition du 27 avril 2006 : René Frydman, PUPH, est gynécologue, Chef du service gynécologie-obstétrique de l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart.

¹⁰¹ Stojkovic M, Stojkovic P, Leary C *et al.* 2005 Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes. *Reproductive BioMedicine Online* 11, 226-231.

En novembre 2002, la société américaine *Advanced Cell Technology (Massachusetts)* spécialisée dans l'obtention de cellules souches par transfert nucléaire dans des ovules humains ou animaux ou par parthénogénèse, avait annoncé qu'elle avait réussi à obtenir des embryons humains à partir de transfert de noyau. Or, seuls deux embryons sur 71 reconstitués à partir d'ovules prélevés sur douze donneuses, se sont finalement divisés sans dépasser le stade de quatre et huit cellules.

Dans d'autres pays, où les recherches sur le clonage thérapeutique ne sont pas interdites mais encadrées par une réglementation proche de la réglementation anglaise (Chine), des travaux sont en cours et s'appuient sur les données établies avec le singe Rhésus. Les résultats obtenus devraient être prochainement soumis à publication.

Des équipes de chercheurs travaillent sur cette thématique dans des laboratoires très bien équipés¹⁰². Des résultats notables peuvent être rapportés de l'équipe de Sheng de Shangai sur le transfert de noyaux de cellules humaines dans des ovules de lapines.

En 2003, l'équipe de Lu à Chansha a publié, dans une revue chinoise, un article démontrant l'obtention de cinq blastocystes humains après transfert de noyaux somatiques. Toutefois, ils ne sont pas parvenus à mettre en culture les cellules souches embryonnaires extraites de ces blastocystes.

b) L'affaire Coréenne et ses conséquences

En février 2004, l'équipe de Woo Suk Hwang, publie un article dans *Science*¹⁰³, où elle annonce la création d'une lignée de cellules souches embryonnaires pluripotentes dérivée d'un embryon humain cloné. Pour ce faire, l'équipe aurait réussi à cloner 30 embryons humains cultivés jusqu'au stade blastocyste, et aurait procédé à l'extraction et à la mise en culture de cellules souches embryonnaires sur 20 d'entre eux.

Ce succès « incroyable » fait l'effet d'une bombe dans la communauté scientifique. Le transfert nucléaire chez l'homme est réalisé. Les résultats publiés dans une revue de grande légitimité sont *a priori* garantis. Pourtant la polémique commence à enfler, s'alimentant d'abord des conditions d'obtention des ovocytes. Seize femmes auraient donné généreusement, au cours d'une démarche de FIV, 242 ovocytes après deux ou trois cycles d'hyperstimulation ovarienne et de ponction. Une enquête a été menée sur le caractère libre et désintéressé du consentement des donneuses.

Quelques uns, comme Axel Kahn¹⁰⁴, accueillirent l'information avec une certaine circonspection et malheureusement pour tout le monde, les scientifiques en premier, ils avaient raison.

¹⁰² Audition du 20 avril 2006 : Jean-Paul Renard est ingénieur de l'INRA et Directeur de l'Unité de Biologie du Développement et Biotechnologie de l'INRA

Voir C. Dennis, « Chinese Fusion Methods Promises Fresh Route to Human Stem Cells », *Nature*, 2003, vol. 427, P.711.

¹⁰³ W.S.Hwang, J.Ruy, J.H Park et al., « Evidence of a pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a cloned Blastocyst », *Science*, 2004, vol. 303, p. 1669-1674

¹⁰⁴ Audition du 8 février 2006 : Axel Kahn est généticien, directeur de recherche à l'INSERM, directeur de l'Institut Cochin et membre du Comité Consultatif national d'éthique.

En décembre 2005, la supercherie apparaît au grand jour. Hwang et son équipe ont monnayé le don des ovocytes et ont menti sur leurs résultats. La ferveur suscitée retombe.

Malgré la déception, cette « affaire » affecte par ricochet les équipes qui travaillent actuellement sur le clonage par transfert nucléaire. Peut-être a-t-elle découragé la publication de résultats intermédiaires de certaines équipes.

<p><i>1 – Les recherches sur le clonage non reproductif chez l’homme ne sont toujours pas abouties. Si la technique du transfert nucléaire semble être mieux maîtrisée chez l’animal, elle demeure encore très problématique chez l’homme.</i></p> <p><i>2 – Parmi les obstacles à surmonter, celui de la disponibilité d’ovocytes est crucial.</i></p>

Conclusion partielle

Les cellules souches adultes sont multipotentes. Elles sont capables de se différencier en n’importe quel type de cellule de l’organisme sur simple signal biochimique envoyé par l’organe ou le tissu lésé. Présentes dans tous les organes du corps, elles assurent sa régénération tout au long de la vie. Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes. Elles possèdent le potentiel de se différencier et de produire n’importe quel organe ou tissu. Douées d’une plus grande flexibilité et d’un plus grand potentiel de différenciation que les cellules souches adultes, elles sont capables de proliférer *in vitro* et revêtent un caractère immortel en culture.

A ce titre, l'utilisation des cellules souches adultes peut paraître moins intéressante. Or, aux difficultés éthiques et d'accessibilité des cellules souches embryonnaires, elles offrent des conditions d'obtention et de récolte beaucoup plus aisées ainsi qu'un moindre risque d'induction de cancer.

A ce jour, les essais menés en France et dans le monde, sur les cellules souches adultes et embryonnaires ne permettent pas de déboucher sur des thérapeutiques avérées. Ces recherches sont néanmoins très prometteuses et ont l'avantage de s'alimenter réciproquement.

Le clonage thérapeutique quant à lui, se présente comme une alternative aux cellules souches embryonnaires en proposant leur fabrication artificielle par transfert de noyau. Il participe de la production de connaissances fondamentales sur les mécanismes de différenciation des cellules ES et de l'embryogenèse.

Ces trois voies de recherche proposent des perspectives thérapeutiques intéressantes même si elles en sont encore et surtout au stade fondamental.

PARTIE II : DEBAT ETHIQUE ET IMPLICATIONS JURIDIQUES.

INTRODUCTION

L'utilisation des cellules souches humaines est au cœur du débat bioéthique car elle relève du champ des prélèvements d'éléments et produits du corps humain.

Les enjeux éthiques sont différents selon qu'il s'agit des cellules souches adultes, des cellules souches embryonnaires ou encore du clonage thérapeutique.

*Les cellules souches adultes** mettent en jeu les principes du prélèvement en vu du don. Ils font en général l'objet d'un consensus positif au sein de la société. Mais l'élargissement des possibilités de prévention de la maladie offert par le diagnostic préimplantatoire (DPI) et l'ouverture accrue à des thérapeutiques autologues* ont ouvert un nouveau champ de questionnements.

C'est l'utilisation *des cellules souches embryonnaires** qui engage le débat de fond le plus vif puisqu'elle met en jeu la définition même du commencement de la vie et de la notion d'être humain. Tel qu'il se reflète au travers des auditions menées, ce débat porte sur la réalité ou non de la transgression d'un principe moral et si oui, sur les arguments qui la justifient.

Les instances consultatives spécialisées en la matière - éthique et droits de l'homme - se sont penchées sur les termes du débat en France et au niveau communautaire. Elles ont tenté de les synthétiser pour en tirer les lignes directrices éclairant les choix du législateur.

Enfin, compte tenu du domaine très évolutif sur lequel le législateur a statué en 1994 et en 2004, une clause de révision du texte tous les cinq ans a été insérée. La prochaine révision devrait intervenir en 2009. Les évolutions dans les domaines de la biologie et de la médecine sont plus perceptibles que jamais. Il paraît indispensable de s'interroger dès à présent sur les évolutions juridiques qui pourraient accompagner les progrès de la science.

CHAPITRE I - LES TERMES DU QUESTIONNEMENT ÉTHIQUE

1) Quelques points de débat spécifiques aux cellules souches adultes

L'utilisation des cellules souches adultes à des fins scientifiques, thérapeutiques ou de recherche biomédicale, ne soulève pas en soi de problème éthique ou juridique majeur. Cette affirmation se vérifie particulièrement dans le cadre de la thérapie cellulaire autologue*.

Certaines sources de cellules souches adultes, par la force de leur représentation symbolique, peuvent cependant soulever des questions éthiques. C'est le cas des

cellules fœtales¹⁰⁵ prélevées à l'issue d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) dont les conditions d'obtention peuvent susciter des interrogations quant au respect du consentement informé de la femme. Il faut en effet veiller à ce que les informations sur l'IVG et celles concernant les prélèvements sur le fœtus, devenu un « *res nullus* », soient clairement dissociées afin d'éviter tout risque d'influence d'une opération sur l'autre.

Enfin, en situation d'autogreffe*, la question de thérapeutiques élaborées à partir des produits de son propre corps et pour son bénéfice particulier se pose légitimement car elle contrevient aux principes de solidarité, de don gratuit et non dédié des éléments et produits du corps humain sur lesquels les choix du législateur avaient toujours été fondés. Les revendications croissantes autour de la création de banques de sang de cordon en usage autologue illustrent déjà le propos (page 32).

1-1 - L'utilisation autologue des cellules du sang de cordon*

L'utilisation autologue des cellules du sang de cordon signifie leur prélèvement sur l'enfant nouveau né et leur conservation à son seul bénéfice dans la perspective d'une éventuelle utilisation thérapeutique. Ainsi, les parents pourraient acheter à titre préventif, le droit de disposer personnellement de ces cellules au seul profit de leur descendance¹⁰⁶.

Une telle pratique, si elle était prise en charge par la collectivité, signifierait une entorse à la solidarité fondée sur le principe de don non dédié et induirait des coûts extrêmement élevés pour la société : elle mettrait en cause le principe de l'égalité aux soins puisque la conservation des cellules serait garantie pour les seules personnes susceptibles d'en assurer le financement.

1-2 - L'utilisation hétérologue des cellules souches adultes*

Lorsque les cellules souches sont prélevées sur un tiers (situation allogénique*), les questions éthiques qui surgissent sont similaires à celles que pose le don d'éléments du corps humain. Elles portent essentiellement sur le consentement libre et éclairé du donneur ainsi que sur le respect de son anonymat.

Du point de vue du receveur, c'est la question de la sécurité sanitaire des interventions et des produits prélevés qui se pose en premier. Elle peut désormais être perçue comme un droit de la personne malade.

A ces questionnements propres au don, s'ajoute un élément de débat spécifique à l'extension du champ d'application du **diagnostic préimplantatoire (DPI)** concernant le typage HLA* de l'embryon à implanter.

Dans le cas du risque de transmission d'une maladie génétique fatale, le DPI vise premièrement, à sélectionner des embryons sains non porteurs de la maladie recherchée, et deuxièmement, à garantir la compatibilité immunologique de l'enfant

¹⁰⁵ Les cellules fœtales sont à considérer comme des cellules adultes (Partie I - Chapitre I)

¹⁰⁶ Voir les articles parus dans la presse espagnole : « *Las células madre de Leonor, en EE UU* », La Razón, 27 février 2006 - « *Cordon umbilical, el proceso en directo de una donacion* », ABC, 5 mars 2006

à naître avec son frère ou sa sœur condamné à court terme. A la naissance de cet enfant, les cellules du sang placentaire obtenues par ponction du cordon ombilical (Figure 2 page 23) pourraient être prélevées et utilisées comme thérapeutique chez le frère ou la sœur atteint. Voilà pourquoi, cet enfant est dit « bébé du double espoir ». Ainsi conçu *in vitro*, il est prédéterminé à guérir son frère ou sa sœur.

Faut-il, comme le redoute Alain Fischer¹⁰⁷, autoriser voire proposer ce choix éthiquement lourd de sens et sans certitude de résultat à des parents déjà très éprouvés ? En 2004, le législateur a ouvert cette possibilité au nom de l'espoir de guérison qu'il représente pour autrui, sans porter atteinte ni à l'intégrité ni la dignité du nouveau-né.

Ethique du don, protection du donneur et sécurité sanitaire ne sont pas spécifiques aux cellules souches adultes et le législateur a trouvé depuis 1994 l'équilibre nécessaire et suffisant dans ce domaine.

L'utilisation des cellules souches adultes en thérapie cellulaire soulève peu de questionnements éthiques : faiblement symboliques, elle sont prélevées sur un individu consentant. Néanmoins, la question d'une thérapie autologue peut susciter des interrogations quant au respect du principe de solidarité, notamment à travers la création de banque de sang de cordon à usage autologue et les autogreffes. La question du double DPI pour permettre la détection d'une maladie génétique fatale et assurer la compatibilité immunologique avec un frère ou une sœur atteint de l'enfant conçu in vitro, a été tranchée en 2004 par le législateur, qui l'a autorisé.*

2) Un débat éthique vif concernant les cellules souches embryonnaires

Les questionnements sur la thérapie cellulaire et plus globalement sur les greffes d'organes, de tissus et de cellules ont abouti à un consensus partagé en Europe occidentale. Il n'en va pas de même des débats portant sur l'embryon et sur les lignées de cellules souches embryonnaires qui en sont dérivées. Les cellules souches embryonnaires soulèvent une question bioéthique fondamentale : celle de la nature de l'embryon.

2-1 - Un débat préalable : le choix des mots

Le débat autour de la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 est aussi sémantique. Il porte notamment sur les notions de « *progrès thérapeutiques majeurs* » et « *d'absence de*

¹⁰⁷ Audition du 9 mars 2006 : Alain Fischer, PUPH, est Directeur d'Unité à l'INSERM (Unité 429) et Chef du service d'Immuno-Hématologie pédiatrique à l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

méthodes alternatives d'efficacité comparable » qui constituent les critères d'autorisation des recherches sur l'embryon et sur les cellules ES*. L'obligation de perspectives thérapeutiques permet de distinguer le clonage thérapeutique - objet d'un délit - du clonage reproductif - qualifié de « *crime contre l'espèce humaine* »¹⁰⁸.

Pour certains juristes,¹⁰⁹ cette « bataille des mots » ne doit pas obscurcir le débat, ni masquer les questions de fond. Les mots choisis ne doivent pas constituer des échappatoires risquant de rompre les équilibres trouvés par le législateur depuis 1994. Les termes de « *progrès thérapeutiques* » peuvent sembler peu réalistes et tenir davantage de l'alibi que de la réalité de la recherche¹¹⁰. Il en est de même pour « *l'absence de méthodes alternatives d'efficacité comparables* ». Ces exigences sémantiques sont parfois perçues comme des artifices ayant vocation à faire accepter à la société des recherches fondamentales délicates. En fait, ce choix traduit la volonté du législateur de limiter les recherches sur les cellules ES afin de mieux les encadrer.

L'emploi du terme de « clonage » suscite aussi des interrogations : il appartient depuis longtemps au domaine de la biologie et recouvre des techniques différentes (transfert nucléaire, scission embryonnaire) dont résulte un certain flou. La confusion entre la technique et la justification de la technique qui peut découler des termes de « clonage thérapeutique » apparaît préjudiciable à une bonne compréhension de la problématique et des enjeux. Certains préféreraient voir employée l'expression de « transfert nucléaire somatique » qui désigne la technique et non le résultat du clonage¹¹¹.

2-2 - La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires : des arguments contradictoires

Les recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires sont emblématiques des débats de bioéthiques actuels dans nos sociétés occidentales.

Les recherches sur les cellules souches embryonnaires mettent en jeu le statut de l'embryon car il en est la source, sachant que le prélèvement des cellules ES en induit la destruction. Une série d'interrogations sur le statut de l'embryon et le degré de protection dont il devrait bénéficier, en découle.

2-2-1) Les arguments en faveur d'un interdit absolu

¹⁰⁸ Voir annexe 1 page 169

¹⁰⁹ Audition du 4 mai 2006 : Florence Bellivier est Professeur de droit privé à l'Université de Nanterre.

¹¹⁰ Audition du 17 février 2006 : Jean Bardet est Professeur de médecine ; Député du val d'Oise, membre du comité consultatif national d'éthique, membre de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

¹¹¹ Audition du 9 mars 2006 : François Patou est Spécialiste de la chirurgie générale et endocrinienne à l'Hôpital Claude Huriez de Lille ; Alain Fischer est Chef du service d'Immuno-Hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades et chercheur au sein de l'Unité 429 de l'INSERM ; Anne Weber est Directrice de recherche de l'Unité 804 à l'INSERM. Audition du 6 avril 2006 : Claude Sureau, gynécologue obstétricien, est Membre du Comité Consultatif National d'Éthique et Président honoraire de l'Académie nationale de médecine.

a) Le concept du continuum de la vie

Un courant de pensée inspiré de la doctrine officielle actuelle de l'Église catholique¹¹² considère que l'embryon humain est une personne dès la fécondation, que celui-ci résulte de la fusion de deux gamètes ou de tout autre procédé tel que le clonage. Le potentiel de l'embryon à déboucher sur la naissance d'un enfant est primordial. Le commandement essentiel : « *tu ne tueras point* » (Bible, Exode 20.1-17), s'applique aussi à l'embryon.

Cette position défend le concept de continuum de la vie, de la fécondation à la naissance. Elle s'appuie sur l'enseignement d'un certain nombre de biologistes de la reproduction qui considèrent que si le développement embryonnaire et fœtal suit différents stades d'évolution, il serait totalement arbitraire d'en isoler des étapes plus importantes que d'autres. Dans cette perspective, il serait impossible d'identifier différentes catégories d'embryons auxquelles correspondraient des niveaux de protection particuliers.

Le concept de « projet parental » leur paraît spécieux dans la mesure où il subordonne la protection de l'embryon à la décision des parents favorables ou non à son implantation¹¹³, l'humanité d'un être pouvant dépendre de la décision d'un autre être humain. La dignité est un principe intrinsèque de la vie.

Les autres religions monothéistes ne partagent pas les mêmes positions :

Le judaïsme¹¹⁴ établit une limite temporelle qui conditionne l'humanité de l'embryon. Ce n'est qu'à partir de quarante jours qu'il serait « animé » de la vie par Dieu*.

Pour les musulmans¹¹⁵, la vie de l'embryon, animée par Dieu, ne commencerait qu'avec l'apparition du bouton embryonnaire (les débats internes à cette religion situent l'animation entre 30 et 120 jours).

Ces limites temporelles n'empêchent pas, qu'avant qu'elles ne soient atteintes, la vie biologique doive être respectée.

b) L'embryon est protégé par le principe de dignité

Pour Christine Boutin¹¹⁶, faire de l'embryon un matériel de recherche ou un produit à finalité thérapeutique revient à l'instrumentaliser et à porter atteinte à sa dignité. Elle parle même d'une « nouvelle forme d'esclavagisme »¹¹⁷, l'embryon étant dépossédé de sa destination naturelle au profit de tiers.

¹¹² Audition du 27 avril 2006 : Monseigneur André Vingt-Trois est Archevêque de Paris. La doctrine catholique sur ce point est fixée par l'Instruction *Donum Vitae* de la Congrégation pour la doctrine de la foi du 22 février 1987. A noter cependant que la doctrine de l'Église n'a pas toujours été celle-ci puisque pour St Thomas d'Aquin, le corps n'est investi d'une âme qu'à compter de la moitié de la grossesse.

¹¹³ Notamment Audition du 30 mars 2006 : Christine Boutin est Députée et Vice-Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques à l'Assemblée nationale, et Audition du 27 avril 2006 : Bertrand Mathieu est Professeur de droit à Paris I Panthéon-Sorbonne.

¹¹⁴ Audition du 24 mai 2006 : Alain Senior est le rabbin de la synagogue de Créteil.

¹¹⁵ Audition du 12 mai 2006 : Dalil Boubakeur est Recteur de la Grande Mosquée de Paris

¹¹⁶ Audition du 30 mars 2006 : Christine Boutin est Députée et Vice-Présidente du Conseil général des Yvelines. Vice-Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques à l'Assemblée nationale.

¹¹⁷ Extrait de l'audition de Christine Boutin : « Pour ceux qui croient que tous les êtres humains bénéficient d'une égale dignité, quels que soient leur taille, leur intelligence ou leur niveau de dépendance, la réponse la plus rationnelle est

Pour les partisans de cette tendance, il est vain de vouloir établir des stades dans le développement de l'embryon : il est considéré comme un continuum. La distinction de nature faite entre les embryons suivant l'intention qui accompagne leur création ou selon qu'ils ont été créés *in vitro* ou *in vivo* ne permet pas d'autoriser que l'on porte atteinte à leur intégrité. Ces arguments sont des artifices ou des échappatoires mis au service d'une pensée utilitariste qui rompt avec les fondements de la morale et du droit. L'embryon doit être considéré comme un être humain.

Il ne peut prétendre au statut de personne au sens juridique mais à celui d'un être ayant droit à la protection de sa dignité (page 94).

Pour Bertrand Mathieu¹¹⁸, il ne peut revenir à un tiers (géniteurs, scientifiques ou législateur) de décider de la nature de l'embryon ou de la limite à partir de laquelle la dignité de l'embryon est atteinte.

Le droit au respect de la dignité est un droit objectif et absolu. Il ne supporte ni appréciation subjective ni dérogation, contrairement au conflit de droit mis en jeu dans l'interruption volontaire de grossesse : le droit à la vie s'oppose à la liberté personnelle de la mère. Néanmoins, il faut éviter les amalgames avec la question de l'IVG qui ne recoupe pas exactement la problématique engagée ici. Le principe de dignité ne peut pas être raisonnablement mis en balance avec le principe de liberté de la recherche, avec le droit d'autrui à la protection de sa santé ou encore avec les intérêts collectifs. Aucune finalité, fût elle thérapeutique, ne peut légitimement suffire à justifier une dérogation au principe de dignité. Ainsi, pour Bertrand Mathieu, la décision 94-343-344 DC du Conseil Constitutionnel ayant validé la loi de 1994 est ambiguë. En effet, tout en précisant que le principe de respect de l'être humain dès le commencement de sa vie posé par le législateur, ne s'applique pas aux embryons conservés *in vitro*, il admet que ces derniers bénéficient d'une certaine protection.

2-2-2) Les arguments en faveur d'une autorisation encadrée des recherches

Face à ces positions restrictives quant à de possibles recherches, s'expriment des appréciations différentes qui permettent d'envisager, plus ou moins largement, la recherche sur les embryons et la création de lignées de cellules souches embryonnaires¹¹⁹.

a) Le statut de l'embryon en débat

- L'étape de l'implantation et l'existence d'un projet parental.

d'affirmer que la vie commence à la conception. Dans cette perspective, il est tout aussi rationnel d'affirmer que l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou le clonage thérapeutique porte atteinte à l'égalité inhérente de tous les êtres humains. (...) Il y a des êtres humains qui [auraient] une valeur pour eux-mêmes, et d'autres qui [auraient] une valeur dans leur utilité pour des êtres humains supérieurs. C'est une nouvelle forme de l'esclavage, un esclavage plus soft, moins visible. »

¹¹⁸ Audition du 27 avril 2006 : Bertrand Mathieu est Professeur de droit à Paris I Panthéon-Sorbonne

¹¹⁹ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Ethique
Audition du 4 mai 2006 Jean-François MATTEI est ancien député et ancien Ministre de la Santé ; Président de la Croix rouge française

Certains considèrent que le critère de l'implantation *in utero* d'embryons conçus *in vitro* est une étape essentielle et déterminante de leur devenir (Partie I page 72). *In vitro*, ces embryons ne sont que de simples « amas de cellules » au statut semblable à celui d'autres ensembles de cellules étudiés en laboratoire. *In utero*, établissant une relation fonctionnelle avec la mère, ils acquièrent un statut différent.

Pour Henri Atlan, on ne peut considérer autrement l'embryon à son commencement sans limiter l'homme à une définition strictement biologique et génétique, au détriment d'une conception plus humaniste. Il considère en effet que « l'implantation couronnée de succès dans l'utérus est nécessaire à la qualification d'embryon »¹²⁰, même s'il ne reconnaît pas le concept de continuum de la vie.

Les partisans de cette conception de l'embryon ne lui accordent pas de dignité intrinsèque. Au contraire, celle-ci lui est attribuée subjectivement, à travers l'existence d'un projet parental¹²¹, d'où une *suma divisio* entre les embryons en faisant l'objet - conservés à fin d'implantation et implantés - et les autres. Seul l'embryon faisant l'objet d'un projet parental est protégé par le principe de dignité qui interdit toute recherche. En revanche, les embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental peuvent être étudiés et même détruits pour les besoins des recherches sur les cellules souches embryonnaires. Dans la perspective évoquée ici, ces embryons conservés *in vitro* ne sont pas dotés de dignité, ces manipulations ne sont donc pas perçues comme une transgression.

Enfin, cette conception de l'embryon ne s'oppose pas forcément au concept de continuum de la vie. Ainsi, René Frydman¹²², tout en le reconnaissant, considère que l'implantation est la phase charnière qui fait basculer l'embryon dans une catégorie particulière correspondant à un niveau de protection supérieure.

- Embryologie et seuils de développement

Si de nombreux biologistes de la reproduction confortent l'idée d'un continuum par la difficulté à établir clairement différents stades de développement, les spécialistes de l'embryologie la remettent carrément en cause. Il existe pour eux, des stades successifs - du blastocyste* à la morula* - et des seuils cruciaux.

Pour certains, c'est l'apparition de la crête neurale - la conscience; pour d'autres, comme Michel Veckemans et Bernard Debré¹²³, c'est l'apparition du troisième feuillet embryonnaire - le mésoderme, au quatorzième jour (page 72) - sans lequel un organisme complet est impossible. Ces distinctions légitimeraient les recherches sur l'embryon et les cellules ES. Elles ne porteraient pas sur des embryons proprement dits mais sur une réalité antérieure qualifiée, notamment, de « pré-embryon ».

La reconnaissance de tels stades de développement, conditionnant la définition même de l'embryon, ne revient pas à exclure l'embryon de toute protection. Comme le rappelle le Conseil constitutionnel, si l'embryon fécondé *in vitro* ne bénéficie pas

¹²⁰ H. Atlan, *L'utérus artificiel*, Le seuil : coll. Librairie du XXI^e siècle - 2005

¹²¹ Audition du 9 mai 2006 : Julia Kristeva est psychanalyste et écrivain ; membre du Conseil scientifique du CNRS, du Conseil économique et social ; Professeure à l'Université Paris VII-Denis Diderot ; titulaire de la chaire de théorie de la Littérature à l'Institut Universitaire de France.

¹²² Audition du 27 avril 2006 : René Frydman, PUPH, est gynécologue, Chef du service gynécologie-obstétrique de l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart.

¹²³ Audition du 23 mars 2006 : Michel Vekemans, PUPH, est embryologiste et Chef du service de cytogénétique à l'Hôpital Necker à Paris. Audition du 23 mars 2006 : Bernard Debré est Professeur de médecine et Député de Paris.

du principe du respect dû à tout être humain, des garanties doivent lui être assurées sans pour autant permettre sa conservation en toute circonstance. Dans la mesure où le potentiel de ces embryons d'aboutir à une personne n'est pas établi, leur utilisation pour la recherche est envisageable sous certaines conditions.

- L'embryon en droit, entre « chose » et « personne »

Pour un grand nombre de partisans de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et pour certaines personnalités se reconnaissant dans les valeurs catholiques¹²⁴, si une humanité est reconnue à l'embryon celui-ci ne peut pourtant pas être considéré en droit comme une personne. Comme l'indique Florence Bellivier¹²⁵, si l'embryon n'est ni personne, ni objet, on ne peut en conclure qu'il est dénué de tout statut juridique. Ce statut « hybride » est en quelque sorte défini en creux par l'addition de ce « ni, ni » : il n'est pas un objet, mais il n'est pas non plus une personne.

Selon les termes souvent repris du Comité consultatif national d'éthique, l'embryon est une « *personne humaine potentielle* ». Cette tautologie traduit la volonté d'humaniser l'embryon. Comme l'a justement remarqué Valérie Pécresse¹²⁶, il n'y a pas en droit de personne qui ne soit humaine.

C'est cette potentialité qui le distingue à la fois de la chose et de la personne. Ce statut intermédiaire permet de le protéger et de lui accorder un droit approprié à son état, tout en ne fermant pas la porte à la recherche scientifique dès lors que d'autres justifications interviennent.

b) L'embryon défini par sa finalité : en faveur de l'autorisation encadrée des recherches

- Un recours aux cellules souches embryonnaires nécessairement motivé

Reconnaître la dignité de l'embryon est compatible avec son implication dans la recherche et dans des projets thérapeutiques. Néanmoins, il faut s'assurer que le recours à l'embryon est une nécessité car il en induit la destruction. A cet égard, il est éthiquement souhaitable que soit réalisée une analyse comparée des avantages des différents procédés : cellules souches adultes, cellules souches embryonnaires, voire transfert nucléaire dès lors que l'on estime que cette technique ne met pas en cause des embryons (Partie I). Cette comparaison est essentielle car la loi stipule que l'utilisation des cellules souches embryonnaires n'est autorisée qu'en l'absence « *de méthodes alternatives d'efficacité comparables* ». D'où la mise en place d'un moratoire de cinq ans sur la recherche concernant les cellules ES : avant d'autoriser ou d'interdire clairement ce type de recherche, il était pertinent de se donner les moyens de la comparaison. Ce n'est qu'à l'issue de ce délai, après avoir fait la balance des

¹²⁴ Audition du 6 avril 2006 : Denys Pellerin est Chirurgien pédiatrique, Président de l'Académie nationale de médecine, Professeur à l'Académie des Sciences, Membre du Comité consultatif national d'éthique.

¹²⁵ Audition du 4 mai 2006 : Florence Bellivier est Professeur de droit privé à l'Université de Nanterre

¹²⁶ Audition du 18 mai 2006: Valérie Pécresse est Députée ; présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques et rapporteure pour avis de la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

avantages et des inconvénients, que la décision de la transgression à l'égard de l'embryon pourra être prise en toute connaissance de cause¹²⁷.

- La recherche fait-elle prospérer l'humanité de l'embryon ?

Dénués de tout projet parental les embryons surnuméraires* sont détruits. La possibilité de se prêter à une recherche biomédicale pourrait redonner un sens à leur destruction. Participant à un projet au bénéfice d'autrui et de la collectivité, l'embryon serait renforcé dans sa dimension humaine.

Cette vision est notamment défendue par certains courants protestants libéraux¹²⁸. Dans cette perspective, le sort de l'embryon pourrait être comparé à celui du donneur d'organe¹²⁹. Une telle approche rendrait compatible la dignité de l'embryon et sa participation à un projet de recherche.

- Embryon et thérapeutique

Les recherches impliquant l'utilisation de cellules ES pourraient être justifiées par leur finalité thérapeutique indépendamment de la nature et du statut conférés à l'embryon.

C'est la position défendue notamment par Claude Sureau¹³⁰ ou par Claude Huriet¹³¹ qui refusent de voir l'embryon comme un simple « grumeau cellulaire » tout en considérant les bénéfices potentiels en termes de progrès scientifiques et médicaux que pourraient permettre de telles recherches.

Que l'embryon soit ou non l'objet d'un projet parental, la transgression que constitue la recherche sur les cellules ES ou leur utilisation thérapeutique, peut être justifiée par les progrès médicaux espérés. L'espoir, même lointain, est que les cellules souches permettront de soigner des maladies graves souvent incurables avec nos techniques actuelles¹³².

Cette analyse qui peut être qualifiée d'utilitariste n'empêche pas qu'un encadrement garantisse une « protection appropriée » de l'embryon. Toute recherche biomédicale doit satisfaire un certain nombre de règles. Pour les cellules souches embryonnaires, une attention particulière est portée au bénéfice thérapeutique attendu. Outre la vérification des conditions d'obtention des embryons se pose la question de la pertinence scientifique d'un projet au regard du bénéfice espéré.

A l'heure actuelle, la réalité de la finalité thérapeutique des projets déposés devant le comité *ad hoc* puis l'Agence de la biomédecine est parfois difficile à assurer. Pour de nombreux scientifiques, l'heure est encore à l'acquisition de connaissances fondamentales (Partie I). Même si elle ne peut pas toujours s'inscrire dans une perspective thérapeutique visible, elle n'en reste pas moins indispensable. En ce sens, la loi représente un frein car elle exige que les projets de recherche à partir de cellules

¹²⁷ Audition du 20 avril 2006 : Francis Giraud est Professeur de médecine ; Sénateur, membre de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

¹²⁸ Audition du 9 mars : Etienne Martin, PUPH, est Professeur de médecine à la retraite. Il s'exprimait aussi en sa qualité de protestant libéral.

¹²⁹ Audition du 8 février 2006 : Axel Khan est Directeur de l'Institut Cochin de Génétique moléculaire, et chercheur à l'INSERM.

¹³⁰ Audition du 6 avril 2006 : Claude Sureau, gynécologue obstétricien, est Membre du Comité Consultatif National d'Éthique et Président honoraire de l'Académie nationale de médecine

¹³¹ Audition du 23 mars 2006 : Claude Huriet est ancien sénateur et Président de l'Institut Curie

¹³² Audition du 23 mars 2006 : Bernard Debré est Professeur de médecine et Député de Paris.

souches embryonnaires soient « *susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs* ».

Pascale Briand¹³³, présidente du comité *ad hoc* chargé de délivrer les premières autorisations d'importations de cellules souches embryonnaires, déclare qu'un tel critère a, au contraire, permis d'élaborer une ligne de conduite et de construire la réflexion (page 47). Les progrès thérapeutiques majeurs envisagés par anticipation devaient être présents dans le projet de recherche pour permettre une appréciation rigoureuse.

Selon Philippe Rouvillois¹³⁴, cette exigence de rigueur associée à la prise de recul par rapport à l'actualité et aux effets d'emballement pour certaines techniques, sont nécessaires. Le danger serait d'induire de faux espoirs comme ce fut le cas pour la thérapie génique. Ces phénomènes peuvent être contreproductifs dans le sens où ils occultent les autres voies de recherche existantes, au détriment parfois de progrès thérapeutiques plus accessibles¹³⁵. Entre les premières recherches et leur aboutissement thérapeutique, le délai peut être long avec des difficultés freinant le processus, et d'autres découvertes inattendues peuvent ouvrir de nouvelles pistes.

- La production de connaissances fondamentales est essentielle

Pour toute recherche, l'exigence d'envisager « *des progrès thérapeutiques majeurs* » peut apparaître décalée par rapport à la réalité scientifique encore accaparée par la production de connaissances fondamentales.

Le développement embryonnaire et les mécanismes de différenciation cellulaire sont des processus complexes. Au stade du développement embryonnaire, des maladies ou des malformations peuvent apparaître dont la connaissance est essentielle pour prévenir les fausses couches et les pathologies affectant l'embryon. La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires permettrait d'accroître nos connaissances dans de nombreux domaines.

Pour certains, comme Didier Sicard¹³⁶, il peut paraître plus légitime de réaliser des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires pour produire des connaissances fondamentales plutôt que pour en retirer un bénéfice thérapeutique. La poursuite de buts thérapeutiques au bénéfice de la collectivité est une position utilitariste. L'idée d'instrumentalisation pourrait être encore renforcée par le souhait de développements industriels et de bénéfices commerciaux. Dans cette perspective, la production de connaissances serait une destinée plus noble et plus réaliste pour les embryons.

La religion musulmane est assez proche de cette position dans la mesure où elle reconnaît les notions d'« intérêt général et de nécessité » au nom desquels certaines transgressions sont acceptées : la recherche pour les bienfaits de la société mérite d'être soutenue. Pour Dalil Boubakeur¹³⁷, au nom d'un Islam humaniste, l'embryon

¹³³ Audition du 20 avril 2006 : Pascale Briand, Directrice générale de l'AFSSA et ex-présidente du Comité ad hoc sur les autorisations de recherche sur les cellules ES.

¹³⁴ Audition du 5 mai 2006 : Philippe Rouvillois est membre du CCNE, ancien membre du conseil économique et social et ancien président de l'Institut Pasteur.

¹³⁵ Audition du 30 mars 2006 : Arnold Munnich, PUPH, est Pédiatre et Généticien, Chef du service de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants malades, Membre de l'Académie des Sciences.

¹³⁶ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Éthique

¹³⁷ Audition du 12 mai 2006 : Dalil Boubakeur est Recteur de la Grande Mosquée de Paris

pourrait être l'objet de recherches bénéfiques à la vie en général, à condition qu'elles soient encadrées par des dispositions réglementaires précises.

- Les enjeux économiques et l'intensification de la concurrence internationale

Un certain nombre de chercheurs plaident pour mettre fin au moratoire sur les cellules souches embryonnaires et pour autoriser le clonage thérapeutique en vertu de la concurrence internationale. Selon eux, la France risquerait de prendre un retard préjudiciable à sa compétitivité dans le domaine des biotechnologies du futur.

Cela conduit à évoquer, pour les cellules souches, l'aspect éthique de **la brevetabilité des éléments du corps humain**. Bien que le droit des brevets ne soit pas un droit de propriété, il rend partiellement indisponible (sous réserve de la délivrance de licences monnayables), pendant une certaine durée, pour les non titulaires, le produit ou le procédé sur lequel il porte. Il soulève donc la question de sa compatibilité avec le principe de la non commercialisation des éléments et produits du corps humain. Si la question se pose déjà pour les cellules souches adultes, elle devient très polémique pour les embryons et les cellules embryonnaires. (Tableau 4)

Tableau 4 : Brevetabilité des cellules souches et application de la directive 98/44 du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

En modifiant notamment les articles L. 611-17 et L. 611-18 du code de la propriété intellectuelle, la loi du 6 août 2004 a transposé l'article 5 de la directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 ainsi libellé :

« Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables. Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. »*

Cette transposition tient compte de l'exclusion de la brevetabilité, à l'article 6 de la directive, des procédés de clonage des êtres humains et des utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales.

Un certain nombre d'Etats, sur les 15 constituant l'Union lors de l'adoption de la directive, ont eu des réticences à la transposition. Leurs critiques portaient principalement sur l'article 5 du texte, dans la mesure où la brevetabilité d'éléments isolés du corps humain permise par cette disposition pouvait signifier « *une instrumentalisation de la matière vivante, attentatoire à la dignité de l'être humain* »¹³⁸ et ce, quand bien même la Cour de justice des Communautés européennes (CJCE) a pu écarter un tel argument dans son arrêt du 9 octobre 2001 rejetant le recours des Pays-Bas. La CJCE a précisé dans cette décision que seules peuvent faire l'objet d'une demande de brevet « les inventions qui associent un élément naturel à un procédé technique permettant de l'isoler ou de le produire en vue d'une application

¹³⁸ Recours C-377/98 des Pays Bas devant la Cour de Justice des Communautés

industrielle. ». La France, particulièrement sensible à la question de la brevetabilité des gènes, a fait dans sa transposition une interprétation restrictive de l'article 5¹³⁹ et certains commentateurs en contestent la compatibilité avec le texte communautaire.

En juin 2005, 21 sur 25¹⁴⁰ des Etats membres de l'Union avaient transposé la directive. Les Etats n'ayant pas encore transposé sont l'Italie, la Norvège, la Lituanie, la Lettonie.

En ce qui concerne la brevetabilité des lignées de cellules souches embryonnaires, la question est débattue en Europe alors que de tels brevets on déjà été pris aux Etats Unis.

S'agissant des cellules souches adultes, il semble que l'Office européen des brevets (OEB) n'ait pas de difficulté à délivrer des brevets de procédés comme de produits dès lors que les inventions revendiquées répondent aux critères classiques de la brevetabilité, (nouveau, activité inventive et application industrielle) et qu'elles portent sur des cellules souches isolées du corps humain et transformées par procédés techniques à l'issue d'un processus *in vitro*. Les cellules souches adultes peuvent en conséquence être brevetées.

La question devient plus délicate en ce qui concerne les cellules souches embryonnaires. Celles-ci doivent-elles être assimilées à des embryons et doivent-elles à ce titre tomber sous le coup soit de l'interdiction de brevetabilité pour contrariété à l'ordre public ou aux bonnes mœurs, soit de l'exclusion de la brevetabilité dont font l'objet les utilisations d'embryons ? Si l'on considère l'arrêt rendu le 9 mai 2005 par la Cour administrative d'appel de Paris (voir ci-après, paragraphe d) dans une affaire concernant l'autorisation d'importation de cellules souches embryonnaires, il convient de distinguer embryons et lignées de cellules souches embryonnaires. La brevetabilité de celles-ci pourrait alors être considérée comme acceptable. Mme Hélène Gaumont-Prat, professeur de droit et membre du Comité consultatif national d'éthique et du Groupe européen d'éthique (GEE) estime, en s'appuyant sur un avis du 7 mai 2002 du GEE (voir partie III : instances consultatives), que des cellules souches embryonnaires isolées, « travaillées » *in vitro* et ayant une application industrielle répondraient aux conditions de brevetabilité et que leur statut juridique à l'égard du droit des brevets serait proche de celui des cellules souches adultes¹⁴¹.

Dans son rapport sur la protection juridique des inventions biotechnologiques, rendu public le 14 juillet 2005, la Commission européenne considère pour sa part que la brevetabilité des cellules souches totipotentes doit être bannie pour des raisons de respect de la dignité humaine, alors qu'il n'existe pas de réponse immédiate à apporter à la question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires pluripotentes. La brevetabilité de celles-ci reste donc envisageable.

Il est toutefois prématuré de conclure sur ces questions. Il conviendra pour ce faire de tenir compte de la jurisprudence de l'Office européen des brevets (OEB), dont il s'avère qu'elle fait preuve actuellement d'une plus grande rigueur dans l'examen des

¹³⁹ Audition du 18 mai 2006 : Valérie Pécresse est Députée des Yvelines, Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques à l'Assemblée nationale et rapporteur pour avis de la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

¹⁴⁰ En France, la transposition de ces dispositions dans le code de la propriété intellectuelle a fait l'objet de vives polémiques en ce qui concerne l'aspect brevetabilité des gènes*.

¹⁴¹ H. Gaumont-Prat « La brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches », revue Dalloz, 15 décembre 2005.

dossiers comportant des implications éthiques. Les décisions relatives à plusieurs affaires pendantes devant cette juridiction européenne permettront sans doute de mieux discerner comment celle-ci entend s'orienter pour l'avenir sur ces questions délicates et lourdes d'enjeux.

Le débat sur les enjeux économiques peut se résumer à deux questions d'inégale importance.

La première porte sur l'évaluation du retard français afin de déterminer si celui-ci est handicapant. Les avis des chercheurs sont partagés compte tenu des faibles résultats obtenus à l'étranger, en particulier en matière de transfert nucléaire (page 83). Pour Philippe Rouvillois¹⁴², le retard français est incontestable au niveau européen. Cependant, il semble plus tenir du manque de moyens publics consacrés à la recherche qu'à des contraintes législatives. Enfin, en ouvrant le champ des recherches, il s'agirait aussi d'améliorer l'image de la recherche française en démontrant le dynamisme. Ainsi, la recherche sur les cellules souches embryonnaires pourrait être tout autant motivée par les retombées financières et le prestige scientifique que par le progrès thérapeutique. L'affaire Hwang (page 84) a montré à cet égard, que les recherches sur les cellules souches comportent des enjeux non seulement éthiques et scientifiques, mais aussi politiques.

La seconde question est de savoir si la concurrence internationale peut justifier à elle seule que l'on revienne sur des principes éthiques et juridiques forts, récemment posés par le législateur. En effet, un pays pourrait tout à fait refuser de suivre un mouvement général s'il le considère comme en désaccord profond avec ses principes fondamentaux. Cependant, vu les enjeux envisagés, il n'est pas certain que ces principes puissent résister longtemps à la pression économique, surtout dans le cas d'un Etat isolé sur la scène internationale. C'est pourquoi certains sont favorables à une concurrence encadrée et régulée par des instances étatiques¹⁴³, comme l'Agence de la biomédecine, en France, créée par la loi du 6 août 2004. Pour ceux-là, en évitant les surenchères et leurs dérives, la concurrence est un bien pour l'émulation des équipes.

c) Les recherches au bénéfice de l'embryon

Si certaines recherches peuvent participer à son instrumentalisation, l'embryon peut aussi être pris comme un objet d'étude pour lui-même. Deux situations en sont l'illustration :

- Lorsque l'embryon n'est pas viable, il importe d'en connaître les causes et d'accroître ainsi les connaissances sur les malformations embryonnaires. Pour Arnold Munnich¹⁴⁴, c'est la meilleure hypothèse pour légitimer des recherches induisant la destruction de l'embryon.

¹⁴²Audition du 5 mai 2006 : Philippe Rouvillois est membre du CCNE, ancien membre du conseil économique et social et ancien président de l'Institut Pasteur.

¹⁴³ Audition du 26 avril 2006 : Jean-Hugues Trouvin est Directeur de l'évaluation des médicaments à l'AFSSAPS

¹⁴⁴ Audition du 30 mars 2006 : Arnold Munnich, PUPH, est Pédiatre et Généticien, Chef du service de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants malades, Membre de l'Académie des Sciences.

- Les embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental sont détruits. S'ils pouvaient faire l'objet de recherche et participer ainsi à la production de connaissances sur l'embryogenèse, leur dignité n'en serait pas atteinte. Avec un consentement « représenté », l'embryon pourrait se prêter à la recherche avant sa destruction selon une transposition des principes généraux appliqués à la recherche biomédicale.

d) L'embryon ne peut être réduit aux cellules souches embryonnaires

Il est courant d'établir une distinction entre l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Cette position, qui affranchit la recherche sur les cellules ES du poids éthique relatif à l'embryon, a été appuyée par le jugement du tribunal administratif de Paris du 21 janvier 2003 se prononçant sur la validité de l'autorisation d'importer des lignées de cellules souches délivrée en 2002 par le Ministre de la recherche, Roger-Gérard Schwartzberg. Cette autorisation avait été attaquée au motif qu'elle contrevenait au principe d'interdiction des recherches sur les embryons posée par la loi de 1994. En l'espèce, le tribunal a estimé que « *les cellules souches ne peuvent être regardées comme des embryons* ».

La décision a été confirmée par un arrêt du 9 mai 2005 de la Cour administrative d'appel de Paris qui précise que « *les cellules souches totipotentes prélevées sur des embryons humains au stade du blastocyste* ne constituent pas l'embryon et sont insusceptibles de permettre le développement d'un embryon* ». En faisant référence à cette notion de cellules souches, cette décision ouvre des perspectives sur la possibilité de procéder à des recherches sur ces cellules considérées comme n'importe quel autre élément du corps humain.

Les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires suscitent de vifs débats éthiques. En France, elles sont autorisées depuis la loi du 6 août 2004 (moratoire de cinq ans) à condition qu'elles répondent à deux critères:

- *Etre susceptibles de permettre des « progrès thérapeutiques majeurs » et*
- *Ne pas connaître de « méthodes alternatives d'efficacité comparable ».*

Par ces deux exigences le législateur voulait limiter et encadrer aux mieux les recherches sur les cellules souches embryonnaires pour pouvoir les autoriser.

Leur autorisation fait débat dans la société car les recherches sur les cellules ES mettent en jeu la définition de l'embryon et son éventuelle utilisation à des fins thérapeutiques et scientifiques. Quels arguments peuvent justifier une telle transgression ? Les perspectives en termes de progrès pour la science et thérapeutiques pour les patients peuvent-elles suffire ?

3) Le clonage thérapeutique* en questions

Si l'on considère que le résultat biologique issu de la technique de transfert nucléaire¹⁴⁵ est un embryon au même titre que celui issu de la fusion de deux gamètes, les mêmes questionnements éthiques surgissent quant à leur utilisation scientifique.

Ces embryons n'étant pas créés dans le cadre d'une démarche d'AMP*, ils ne comportent pas de visée procréative (interdiction du clonage reproductif – page 69). Par là, ils se distinguent clairement des embryons destinés à la procréation. La question qui se pose est donc : peut-on dans un cas interdire la création d'embryons pour la recherche et dans un autre l'autoriser ?

¹⁴⁵ Par « clonage thérapeutique », termes inscrits dans la loi du 6 août 2004, on entend le transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovule* énucléé en vue d'obtenir des cellules embryonnaires (à partir desquelles seront constituées les lignées* de cellules souches embryonnaires).

Toute la difficulté réside en la définition du produit biologique résultant du clonage. Si ce n'était pas un embryon, les questions éthiques et juridiques seraient réglées.

3-1 - La création d'embryons à des fins non reproductives

Le clonage thérapeutique pose comme toute première question éthique celle de la production d'embryons humains pour des fins autres que reproductives. Est-ce franchir un pas de plus vers la réification de l'embryon ? L'embryon cloné est-il réellement un embryon humain ?

3-1-1) Vers une réification absolue des embryons

Créer un embryon *in vitro* par fusion de deux gamètes ou par tout autre procédé (transfert nucléaire) à d'autres fins que reproductives, pose clairement la question de l'instrumentalisation de l'embryon. Celui-ci ne serait pas créé pour lui-même en vue de la réalisation d'un projet parental et pour accomplir sa destinée naturelle, mais pour fournir les précieuses lignées de cellules souches utilisées par la recherche, cognitive et à visée thérapeutique. La justification de la destruction d'embryons pour accomplir une finalité légitime, tombe. La réification de l'embryon peut paraître ici consommée. Mais encore faut-il donner valeur humaine à l'embryon et lui reconnaître sa dignité (page 92). De plus, dans le cas du transfert nucléaire reste l'ultime question de la valeur du produit cellulaire ainsi obtenu.

3-1-2) L'embryon cloné par transfert nucléaire est-il assimilable à un embryon humain ?

L'interdiction de créer des embryons *in vitro* à toute autre fin que reproductive fait généralement l'objet d'un consensus : cette manipulation est considérée comme une atteinte à leur dignité. La question sous-jacente est donc celle de la qualification du produit cellulaire obtenu par transfert nucléaire : s'agit-il d'un embryon ? La difficulté vient de ce que, pour la première fois dans l'histoire de l'espèce humaine, un embryon n'est pas le produit de deux gamètes (spermatozoïde et ovule).

Si l'on peut relever différentes approches pour répondre à cette interrogation, un consensus s'est dégagé pour considérer le « produit » de l'opération de clonage comme humain¹⁴⁶. Il en contient les caractéristiques génétiques et, en cas d'implantation, il pourrait donner naissance à un être humain qui ne porterait aucun signe de cette différence originelle.

Certains considèrent que cet embryon est identique à ceux issus de deux gamètes et qu'il ne doit pas faire l'objet d'un traitement différent¹⁴⁷. Ce n'est pas la méthode de conception qui compterait mais la potentialité d'humanité du produit cellulaire considéré.

¹⁴⁶Audition du 6 avril 2006 : Claude Sureau, gynécologue obstétricien, est Membre du Comité Consultatif National d'Éthique et Président honoraire de l'Académie nationale de médecine.

¹⁴⁷ Audition du 23 mars 2006 : Claude Huriet est ancien Sénateur et Président de l'Institut Curie.

Pour d'autres, les embryons issus de transfert nucléaire ne peuvent pas être considérés comme des embryons naturels du fait de leur incapacité génétique à aboutir à un individu complet et viable. Très généralement dotés de nombreuses tares génétiques, ils ne peuvent assurer leur propre développement. Même reconnus en tant qu'embryons, leur faible potentialité de vie implique qu'il faille leur appliquer un traitement différencié¹⁴⁸.

Enfin, le dernier point de vue ne prend en compte que le mode de création des embryons au détriment de leur « potentiel d'humanité » : ne résultant pas de la fusion de deux gamètes mâle et femelle, le produit cellulaire issu de transfert nucléaire ne peut être considéré comme un embryon naturel¹⁴⁹. Il s'agirait d'un simple amas de cellules dont l'étude ne pose alors aucun problème particulier. Pour Henri Atlan il s'agit d'un « artefact », d'un « pseudo embryon » ou encore d'une « unité embryoïde ». A cet égard, il rappelle que les scientifiques de Shanghai, très avancés dans ce type de travaux, se gardent de parler d'embryon et préfèrent faire référence à des « unités de transferts nucléaire » ou à des « blastocystes de transfert nucléaire »¹⁵⁰.

3-2 - Les risques techniques et éthiques liés au clonage thérapeutique

Le clonage thérapeutique suscite de nombreuses questions quant aux dangers potentiels que pourrait représenter l'autorisation, en France, de cette technique. Procédant de la même manière, elle peut être perçue comme la première étape vers le clonage reproductif. Le clonage thérapeutique pose aussi la question de l'instrumentalisation des femmes, source d'ovocytes. Enfin, il pourrait contrevenir au principe de solidarité qui accompagne le droit du don d'organes en France.

3-2-1) La première étape vers le clonage reproductif

Qu'il s'agisse de clonage thérapeutique ou reproductif, le début du processus est identique. Il procède, dans tous les cas, du transfert du noyau d'une cellule adulte somatique dans un ovocyte énucléé (page 65). La différence tient à ce que, dans le cas du clonage thérapeutique, l'embryon obtenu ne sera jamais implanté dans l'utérus d'une femme pour donner naissance à un enfant. La spécificité du clonage thérapeutique tient donc à son projet et à sa finalité.

Néanmoins, certains s'inquiètent de ce que le clonage thérapeutique permettrait d'acquérir la technique et les savoir-faire nécessaires au clonage reproductif. Dans l'hypothèse où nous disposerions d'une technique de clonage maîtrisée, qui serait alors en mesure de prévenir tout abus, de contrôler l'activité de tous les laboratoires ? Cet argument est souvent réfuté au motif que toute l'histoire des sciences s'est construite par la découverte de différentes techniques qui ont été utilisées pour le meilleur ou le pire de l'humanité. Les techniques ne peuvent être jugées bonnes ou

¹⁴⁸ Audition du 9 mars 2006 : Alain Fischer, PUPH, est Directeur d'Unité à l'INSERM (Unité 429) et Chef du service d'Immuno-Hématologie pédiatrique à l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

¹⁴⁹ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Éthique.

¹⁵⁰ H. Atlan, L'utérus artificiel, UA, 2005

mauvaises en elles-mêmes, tout dépend de l'utilisation qui en est faite. L'exemple de l'énergie nucléaire est souvent cité : la maîtrise de l'atome a aussi bien permis d'assurer l'approvisionnement énergétique de nos sociétés que la fabrication de l'arme la plus meurtrière de l'histoire humaine. Pour une grande partie des scientifiques, il est préjudiciable à la science de restreindre les recherches sous prétexte de l'existence de dérives inadmissibles. Toute recherche comporte des risques de natures diverses dont on ne peut présumer l'ampleur. Reste à considérer les bénéfices potentiels pour évaluer si la société peut accepter la prise de risque¹⁵¹.

La crainte de la première étape repose en partie sur la croyance en la faisabilité de la technique du clonage. Or, il existe deux écoles de pensée. La première considère que si le clonage est possible chez l'animal, il l'est *a fortiori* chez l'homme. C'est la position de personnes éminentes dans le domaine tel que Jean-Paul Renard¹⁵². Le clonage animal représenterait donc la véritable « première étape ».

D'autres estiment au contraire que l'homme se différenciant largement de l'animal, il ne pourrait pas être cloné en raison de l'existence d'un « verrou » biologique propre à l'espèce humaine.

Enfin, une position radicalement différente estime que le clonage thérapeutique serait paradoxalement, le moyen d'écartier le risque du clonage reproductif. On peut en effet considérer, avec Pierre Jouannet¹⁵³, que la seule justification scientifique de procéder au clonage reproductif serait de pallier la stérilité d'un couple ne pouvant produire de gamètes. Or, si l'on arrivait à obtenir des cellules germinales par différenciation de cellules ES issues de transfert nucléaire, il n'y aurait plus aucune nécessité de recourir au clonage reproductif pour surmonter la stérilité (page 71).

3-2-2) L'instrumentalisation des femmes

Le transfert nucléaire, par le nombre d'ovocytes qu'il nécessite, pose l'inévitable risque de l'instrumentalisation des femmes réduites à l'état de donneuses d'ovocytes¹⁵⁴.

Le problème est en particulier celui de la quantité d'ovocytes nécessaire à la technique du transfert nucléaire chez l'homme compte tenu du taux d'échec énorme chez l'animal (page 76). Il faudrait multiplier les transferts pour augmenter les chances d'obtenir un embryon sain et la demande d'ovocytes risque donc d'exploser. Le don d'ovocytes est encore très peu répandu et lorsqu'il se pratique, il ne se réalise que dans le cadre d'une démarche d'AMP*, pour des finalités reproductives. Le prélèvement des ovocytes est une technique pénible et dangereuse pour la femme

¹⁵¹Audition du 9 mars 2006 : Richard Liscia est Rédacteur en chef du « Quotidien du Médecin »

¹⁵² Audition du 20 avril 2006 : Jean-Paul Renard est ingénieur à l'INRA et Directeur de l'Unité de Biologie du Développement et Biotechnologie de l'INRA

¹⁵³ Audition du 23 mars 2006 : Pierre Jouannet, PUPH, est médecin et biologiste, Chef du service de biologie de la reproduction à l'Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul.

¹⁵⁴ Ce point soulevé initialement dans le débat sur le clonage à visée reproductive par Axel Kahn, est aujourd'hui mentionné comme une contrainte éthique par l'ensemble des personnalités auditionnées, y compris les scientifiques.

qui doit subir auparavant une forte stimulation hormonale. Ces difficultés rendent le don généreux d'ovocytes rare.

Le don de produits de son corps est un acte gratuit en France depuis les lois relatives à la bioéthique de 1994. Cependant, compte tenu des difficultés soulignées ci-dessus, on peut raisonnablement envisager un risque de marchandisation du don d'ovocytes. La menace sur des femmes en situation de difficultés économique et psychologique a été particulièrement mise en avant. Ces femmes pourraient être tentées pour des raisons économiques de vendre leurs ovocytes.

Ce risque semble minimisé au regard de la pratique du don d'organe en France qui n'a jamais entraîné la constitution d'un marché. Les principes relatifs au don (notamment en matière de consentement) ainsi que les procédures de régulation tendant à juguler les risques de dérives devraient aussi s'appliquer au don d'ovocytes.

Ces arguments ne permettent pas de résoudre la question de principe qui reste en suspens : même si l'on ne peut exclure le cas d'un don d'ovocytes généreux par une femme se sentant particulièrement concernée, le risque d'instrumentalisation demeure. L'instrumentalisation n'est pas une notion quantitative mais qualitative. Toute femme susceptible d'être donneuse serait exposée à des pressions psychologiques incontrôlables. Elles se traduiraient par l'apparition d'un sentiment de culpabilité engendrant une obligation de don. Cela reviendrait à priver les femmes de leur libre-arbitre et de leur autonomie. Didier Sicard¹⁵⁵ souligne aussi qu'aux pressions pesant exclusivement sur les femmes, s'ajouterait l'instrumentalisation de la jeunesse au profit de la vieillesse qui pourrait faire valoir son droit de bénéficier de cellules jeunes.

Il est en outre souhaitable de développer des solutions concurrentes du don d'ovocytes tel qu'il est aujourd'hui par l'amélioration des techniques de congélation des ovocytes, par la culture d'ovocytes immatures prélevés sur des tissus foetaux issus d'IVG ou encore par le transfert nucléaire qui, par différenciation de cellules souches embryonnaires, permettrait d'obtenir des cellules germinales. (page 61) De problème, le transfert nucléaire deviendrait solution.

3-2-3) La thérapie autologue* ou l'abandon des principes de solidarité

Le don d'éléments du corps humain comporte une charge symbolique forte. Il est le vecteur d'une solidarité exemplaire entre les générations, les familles et les sexes. Ce don transcende l'individualisme des sociétés.

En revanche, l'application thérapeutique du transfert nucléaire consisterait à créer un embryon à partir de ses propres cellules pour en dériver ses propres cellules souches. Celles-ci seraient ensuite greffées en autologue. Ce type de traitement, individualisé, ne ferait appel à aucun autre mécanisme de solidarité que celui de la sujétion féminine, toujours sollicitée. L'hypothèse extrême d'une femme utilisant ses propres ovocytes en vue d'un transfert nucléaire à son bénéfice n'est pas exclue.

¹⁵⁵ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Éthique

Pour Didier Sicard, on abandonnerait ainsi toute valeur de solidarité au profit d'un renforcement de l'individualisme. Un tel bouleversement des principes fondamentaux de nos sociétés aurait inévitablement des conséquences néfastes à plus ou moins long terme sur le corps social et les valeurs qui sont les siennes.

3-3 - Justifications éthiques du clonage thérapeutique

3-3-1) La finalité thérapeutique peut-elle justifier la transgression ?

On pourrait envisager que les bénéfices thérapeutiques attendus suffiraient à justifier l'autorisation du clonage thérapeutique. Or toute la difficulté est de déterminer si la balance bénéfique/risque du clonage thérapeutique est positive et si l'interdiction absolue de créer des embryons est pertinente. Pour ce faire, il faut établir une série de critères de références qui fasse consensus.

Le clonage thérapeutique semble, à l'heure actuelle, poser un certain nombre de difficultés éthiques majeures : combien d'embryons faudrait-il créer par transfert nucléaire avant d'obtenir le nombre de lignées de cellules souches suffisant pour soigner les malades concernés par telle ou telle pathologie ? Peut-on envisager d'échapper au dilemme éthique de la recherche sur l'embryon en créant, grâce au transfert nucléaire, des artefacts biologiques auxquels on dénierait la qualité d'embryon ? Des alternatives d'efficacité comparable sont-elles systématiquement explorées ? Les chercheurs, à la demande de la société, ne doivent-ils pas, en l'état actuel des connaissances, concentrer leurs efforts sur les cellules souches adultes ou embryonnaires issues d'embryons surnuméraires sans projet parental, en prolongeant les recherches animales ?

3-3-2) Servir la recherche et acquérir des connaissances fondamentales essentielles

L'importance des recherches sur le transfert nucléaire pour le développement des connaissances et de la recherche fondamentale a été soulignée par de nombreux scientifiques¹⁵⁶. Le transfert nucléaire permettrait de développer nos connaissances de l'embryogenèse humaine et de certaines pathologies (page 61).

Les connaissances résultant de la recherche sur le transfert nucléaire seraient sans doute utiles à l'amélioration des performances attendues des cellules souches adultes. De fait, toutes les voies de recherches, qu'elles portent sur les cellules souches adultes, embryonnaires ou issues du transfert nucléaire, interagissent et sont réciproquement profitables.

¹⁵⁶ Notamment : Audition du 16 mars 2006: Nicole Le Douarin est Professeure honoraire au Collège de France ; secrétaire perpétuelle à l'Académie des sciences - Marc Peschanski est Directeur de recherche à l'INSERM et Directeur de l'Unité 421 de l'INSERM « Neuroplasticité et thérapeutique ». Audition du 30 mars 2006 : Edouard Brézin est Président de l'Académie des sciences - Philippe Ménasché, PUPH, est chirurgien cardiaque à l'hôpital Georges Pompidou et Directeur d'une Unité de l'INSERM sur les cellules souches musculaires et les pathologies cardiaques - Bruno Varet est Professeur de médecine ; chef du service hématologie adultes à l'hôpital Necker à Paris

Le clonage thérapeutique soulève nombre de questions éthiques :

1 – Il interroge le statut du produit cellulaire provenant de transfert nucléaire. S’il s’agit d’un embryon humain, il contrevient à l’interdiction de créer des embryons pour la recherche.

2 – Comportant des risques (première étape vers le clonage reproductif, instrumentalisation des femmes pour obtenir des ovocytes, mise à mal des principes de solidarité fondant le don d’organes), il faut en évaluer les bénéfices potentiels afin d’établir si la société peut les accepter.

3 - Les arguments thérapeutique et scientifique peuvent-ils, à eux seuls, justifier cette prise de risque ?

CHAPITRE II - LES PRISES DE POSITIONS DES INSTANCES CONSULTATIVES ET DE L’AGENCE DE LA BIOMEDECINE

Dans le cadre des travaux préparatoires à la révision des lois de bioéthique de 1994, les deux grandes instances consultatives françaises en matière d’éthique ont proposé des conclusions divergentes sur le transfert nucléaire. Le Comité Consultatif National d’Ethique (CCNE) s’étant déclaré pour et la Commission Nationale Consultative des Droits de l’Homme (CNCDH), contre. L’Académie des Sciences et l’Académie de Médecine ont, quant à elles, plaidé pour la liberté de la recherche et la possibilité de progrès thérapeutique. Enfin, le Groupe européen d’éthique (GEE), placé auprès de la Commission européenne, a tenté de faire la synthèse entre les préoccupations éthiques, le principe de liberté de la recherche et les préoccupations de développement économique qui sont sous-jacentes aux enjeux biotechnologiques.

Il faut noter que si les avis reposent sur l’ensemble des préoccupations éthiques, le débat semble s’être focalisé sur la légitimité des finalités poursuivies, en France comme au niveau européen.

1) L'avis du Comité Consultatif National d'Éthique¹⁵⁷

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a été créé par un décret du Président de la République française le 23 février 1983. Relevant auparavant de la loi du 29 juillet 1994, il est désormais inscrit dans la loi du 6 août 2004. Sa mission est de "*donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé*".

1-1 - L'utilisation des cellules souches de sang de cordon en usage hétérologue : l'extension des indications du diagnostic préimplantatoire (DPI)¹⁵⁸

La loi de 1994 limitait le DPI* à la situation d'un enfant à naître présentant « *une forte probabilité d'être atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité* ». En 2002, le CCNE a été interrogé sur la possibilité d'en étendre l'indication afin de réaliser le typage HLA de l'embryon soumis au DPI pour les familles atteintes de maladies graves (page 89). Le don hétérologue porte sur les cellules souches issues du sang placentaire prélevé dans le cordon à la naissance de l'enfant objet du double DPI, pour traiter son frère ou sa sœur atteint d'une maladie fatale. La conception d'un enfant dit bébé du « double espoir » est autorisée depuis l'adoption d'un amendement déposé par le rapporteur de la loi relative à la bioéthique de 2004.

Le CCNE s'est penché sur la réalité du projet parental et donc du risque d'instrumentalisation de l'enfant à naître : « *Le désir légitime d'enfant n'est pas le droit à l'enfant objet* ». Pour le CCNE, on ne peut pas cautionner le fait qu'une grossesse soit entreprise dans un autre but que l'enfant lui-même. Si la conception d'un enfant comme donneur potentiel doit être proscrite, lorsque l'enfant représente un espoir second de guérison pour son aîné, cet objectif est jugé acceptable.

1-2 - L'utilisation du sang de cordon en usage autologue*

Les banques de sang placentaire récolté à partir du cordon ombilical à la suite d'une naissance (page 23) s'inscrivent dans les promesses de la médecine régénératrice. Le procédé se caractérise, selon le CCNE, par la possibilité d'une finalité « *essentiellement personnelle* ». Aussi, s'inquiète-t-il d'une vision « *excessivement utilitariste, utopiste et commerciale* ».

Considérant, dans son avis n° 74 du 12 décembre 2002, les incertitudes scientifiques relatives à la conservation et à l'utilisation de ces cellules souches en usage autologue, le procédé lui paraît relever de l'utopie.

Le Comité énumère enfin des considérations d'ordre éthique : de telles banques s'opposent au principe de solidarité sur lequel notre société est fondée. Elles comportent une dimension mercantile et profitant de la fragilité de certaines

¹⁵⁷ Avis n°67 du janvier 2001 et Avis n°53 du 3 novembre 1997

¹⁵⁸ Avis n°72 du 4 juillet 2002

personnes ou de leur naïveté. Par leur activité, elles mettent en cause la justice et l'équité : leur accès sera nécessairement lié aux ressources financières des parents. Le coût démesuré en regard de leur probabilité d'utilité réelle (remise en cause scientifique du procédé), elles seraient une provocation à l'égard des pays les plus démunis.

1-3 - La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

La position de fond défendue par le Comité consiste à affirmer la nature humaine de l'embryon (et du fœtus) et de le reconnaître comme « **une personne humaine potentielle**, dont le respect s'impose à tous », avis n°1 du 22 mai 1984.

L'avis fondateur de 1984, qui avait donné lieu à d'importants débats internes au sein du CCNE, constitue désormais le préalable incontournable à toute nouvelle décision mettant en cause l'embryon. Cet avis reconnaissait l'existence de profondes divergences éthiques quant aux possibilités d'utiliser l'embryon *in vitro* à des fins thérapeutiques ou scientifiques ; un compromis prenant en compte les divers points de vue exprimés était nécessaire. Dans son avis n°8 du 15 décembre 1986, le CCNE réaffirmait la nature de « personne potentielle » à l'embryon tout en précisant que certains de ses membres auraient opté pour la notion de « potentialité de personne humaine ». Tout en rappelant l'exigence de fixer des règles et d'élaborer des contrôles afin de « *maîtriser la puissance de la science sur la genèse de la vie humaine* », il reconnaissait la réalité et la nécessité des recherches sur l'embryon.

1-3-1) Le CCNE est favorable aux recherches sur les cellules souches compte tenu des enjeux thérapeutiques

Le CCNE considère qu'il incombe à la société de promouvoir le progrès thérapeutique ainsi que de participer à l'amélioration de la prévention et du traitement de maladies difficilement curables ou incurables. À ce titre, il est très attentif aux perspectives prometteuses de la thérapie cellulaire à partir de cellules souches, embryonnaires ou dérivées de tissus différenciés.

1-3-2) La création *de novo* d'embryons humains à d'autres fins que la conduite d'un projet parental doit être exclue

Seul l'établissement de lignées de cellules souches embryonnaires à partir des embryons congelés surnuméraires sans projet parental doit être autorisé. Les prélèvements ne doivent être pratiqués qu'après le consentement informé du couple géniteur.

1-3-3) Le transfert nucléaire se justifie par ses enjeux thérapeutiques, mais la prudence s'impose

Selon l'avis n°54 du 22 avril 1997, le CCNE réaffirme la distinction entre clonage à

visée reproductive - devant être inconditionnellement et expressément interdit - et le « *clonage non reproductif de cellules humaines incapables d'engendrer par elles-mêmes* ». Il s'est interrogé sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques espérés justifient de contrevenir au principe d'interdiction de la création d'embryons humains à toute autre fin que leur propre développement. Malgré des divergences fortes en son sein, le CCNE a répondu par l'affirmative.

Selon lui, les cellules souches dérivées d'embryons issus de transfert nucléaire semblent offrir des perspectives particulièrement prometteuses en raison notamment de leur compatibilité immunologique avec la personne donneuse des cellules somatiques. Il est probable que des populations de cellules différenciées dérivées de telles cellules souches puissent constituer des greffons parfaitement tolérés : cette technique représenterait un intérêt majeur pour la thérapie cellulaire. Selon Didier Sicard, cet argument doit pourtant être considéré avec prudence : il ne vaudrait que pour l'autogreffe* renvoyant donc à une utilisation très individualisée des produits cellulaires en retrait complet avec l'idée de solidarité qui prévaut actuellement en bioéthique¹⁵⁹.

De plus, des recherches préliminaires nombreuses et difficiles sont encore nécessaires pour préparer et tester de telles méthodes.

Le CCNE espère que les recherches actuellement menées sur les cellules souches adultes déboucheront sur des perspectives thérapeutiques ne nécessitant plus de recourir aux cellules embryonnaires, ce qui éviterait les difficultés d'ordre éthique.

Le Comité Consultatif National d'Ethique condamne la création de banques de sang de cordon à usage autologue.

Il se dit favorable aux recherches sur les cellules souches embryonnaires en raison des perspectives thérapeutiques qu'elles promettent ainsi que pour le clonage thérapeutique même s'il recommande la prudence en cette matière.

¹⁵⁹ Audition du 23 mars 2006 : Didier Sicard, PUPH, Professeur de médecine à l'Université René Descartes, Chef du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin et Président du Comité Consultatif National d'Ethique.

2) La Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)

Commission indépendante, créée par décret du 30 janvier 1984, la CNCDH éclaire de ses avis les positions françaises dans les négociations multilatérales portant sur les Droits de l'homme. Elle donne des avis consultatifs au Gouvernement français. C'est au titre de ses missions qu'elle a rendu deux avis, celui du 29 juin 2000 et celui du 25 janvier 2001 relatifs aux questions de bioéthique.

2-1 - Favorable à la recherche sur les embryons surnuméraires

Les membres de la CNCDH se sont opposés en cette matière. Son avis final du 25 janvier 2001, bien que reflétant les différentes positions, conclut que la recherche sur les embryons surnuméraires ne doit pas être négligée compte tenu des grands espoirs thérapeutiques qu'elle laisse entrevoir. La CNCDH appelle cependant à la vigilance et au respect des procédures garantissant la pertinence scientifique des protocoles de recherche. Elle rappelle qu'en tout état de cause, la création d'embryons à des fins de recherche devrait être fermement interdite. La constitution de lignées de cellules souches « *ne peut être que dans une finalité thérapeutique et en l'absence d'alternatives* », termes qui ont été repris dans la loi du 6 août 2004.

2-2 - Opposée au transfert nucléaire

En ce qui concerne le transfert nucléaire, la CNCDH a d'abord fait état de sa position de principe contre le clonage à visée reproductive. Puis, après un débat non moins vif que celui du CCNE, la CNCDH s'est prononcée contre le transfert nucléaire à finalité thérapeutique (contrairement au CCNE). Tout en reconnaissant les perspectives thérapeutiques pouvant justifier le procédé, elle a estimé qu'elles étaient prématurées et insuffisantes pour légitimer, dans l'immédiat et au regard des risques éthiques induits, l'autorisation de cette technique.

Au titre des atteintes aux droits de l'homme, la CNCDH mentionne notamment le risque d'instrumentalisation des femmes, donneuses d'ovocytes. La CNCDH se réfère à la position du Groupe européen d'éthique (voir ci-après) et à son « *approche de précaution* » précisant qu'il ne lui apparaît pas « *absolument nécessaire, dès à présent, d'ouvrir ces perspectives, alors que les possibilités reconnues à partir des embryons surnuméraires et des cellules adultes permettent d'avancer dans la voie des connaissances* ». Il ne s'agit donc pas d'un refus de principe du transfert nucléaire à finalité thérapeutique mais d'une position contingente ; la balance entre bénéfices potentiels et risques d'atteinte aux droits de l'homme n'étant pas jugé favorable à leur autorisation.

La Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme est favorable aux recherches sur les cellules souches embryonnaires en raison des perspectives thérapeutiques envisagées. Elle s'oppose au transfert nucléaire notamment à cause du risque prégnant d'instrumentalisation des femmes à travers le don d'ovocytes.

3) L'Académie des sciences et l'Académie nationale de Médecine

Les deux institutions¹⁶⁰ partagent l'intérêt suscité dans la communauté scientifique par l'utilisation des cellules souches humaines dans leur ensemble, aussi bien en vue de la compréhension des mécanismes fondamentaux de la différenciation cellulaire que de ses applications potentielles.

Dans leurs recommandations communes du 10 juin 2002, prenant en compte la révision en cours de la loi sur la bioéthique, les deux Académies soulignent l'importance des nouvelles recherches sur le « *transfert intra-ovocytaire d'un noyau somatique* ». Elles jugent nécessaire que ces recherches puissent se développer en France tout en respectant les dispositions légales concernant les dons de cellules, de tissus et d'organes. Il leur apparaît impératif de comparer les différents types de cellules souches et d'apprécier leurs avantages respectifs pour la mise au point de thérapeutiques. Bien sûr, le clonage reproductif d'êtres humains doit être proscrit. Enfin, les deux Académies insistent sur les enjeux à la fois éthique, juridique, scientifique et industriel de ces recherches.

¹⁶⁰ Audition du 30 mars 2006 : Edouard Brézin est Président de l'Académie des Sciences ;

Audition du 6 avril 2006 : Denys Pellerin est chirurgien pédiatrique, Président de l'Académie nationale de médecine, Membre du Comité Consultatif National d'Éthique.

4) Le Groupement européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE)

Le GEE est une instance indépendante et pluridisciplinaire de onze membres choisis *intuitu personae* et placée auprès du Président de la Commission européenne. Son rôle est de conseiller la Commission, le cas échéant le Parlement européen et le Conseil des ministres.

Il a rendu deux avis - le n° 9 du 28 mai 1997 : « *Aspects éthiques du clonage* » et le n°12 du 25 novembre 1998 : « *Aspects éthiques de la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains dans le contexte du 5^e programme cadre cellules souches embryonnaires* » - dans lesquels il reconnaît l'intérêt aux plans thérapeutique et cognitif, des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires. Enfin, le 15 novembre 2000, le GEE a rendu l'avis n°15, intitulé : « *Aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation* » dans lequel il fait état de la réflexion en Europe.

4-1 - Les principes éthiques guidant la démarche des instances européennes

Le GEE s'est tout d'abord attaché à rappeler un certain nombre de principes orientant la réflexion et la prise de décision dans les instances européennes.

- Respect de la dignité humaine
- Principe du consentement
- Principe de justice et de bienfaisance (amélioration et protection de la santé)
- Liberté de la recherche
- Proportionnalité entre moyens utilisés pour la recherche et buts poursuivis.

Dans ce cadre, le GEE souligne « *l'importance de tenir compte, dans une approche de précaution, des éventuelles conséquences à long terme, pour les individus et pour la société, des recherches sur les cellules souches et leur application* ».

4-2 - Acceptabilité éthique des recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires

Le GEE reconnaît que les pistes de recherche ouvertes par les cellules souches embryonnaires sont prometteuses et laissent entrevoir une série d'applications thérapeutiques qui méritent que la Communauté européenne y investisse.

Néanmoins, il recommande de ne pas négliger les autres sources que sont les cellules souches adultes, invite à la transparence des procédures et à l'évaluation éthique de toute recherche ainsi qu'à la vigilance sanitaire dans les essais cliniques.

4-3 - L'autorisation du clonage thérapeutique* est prématurée

Tout en reconnaissant que le clonage thérapeutique permettrait d'obtenir des cellules souches compatibles, le GEE considère que les perspectives thérapeutiques doivent être mises en balance avec les risques que sont la banalisation de l'utilisation des cellules souches embryonnaires et les pressions exercées sur les femmes, seule source d'ovocytes.

Le GEE « estime que la création d'embryons par transfert de noyaux de cellules somatiques (« clonage thérapeutique ») pour les besoins de la recherche sur la thérapie cellulaire serait prématurée, étant donné qu'il existe un vaste champ de recherches à explorer à l'aide d'autres sources de cellules souches humaines : à partir d'embryons surnuméraires, de tissu foetal et de cellules souches adultes».

En conséquence, l'autorisation du transfert nucléaire est repoussée au nom du principe de précaution dans l'attente de la démonstration de la nécessité de la technique.

4-4 - La création, pour la recherche, d'embryons issus de la fusion de gamètes est inacceptable éthiquement

Le GEE distingue le transfert nucléaire, éventuellement acceptable lorsque seront remplies les conditions de sécurité sanitaire et d'efficacité de la technique, mais il juge inacceptable éthiquement la création d'embryons à partir de dons de gamètes dans le but d'établir des lignées de cellules souches pour la recherche.

Il en est de même de toute forme de commercialisation des embryons ou des fœtus.

4-5 - La question de la brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches humaines

Le GEE s'est prononcé sur l'applicabilité de la directive 98/44 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques du 6 juillet 1998 (partie II) dans son avis n° 16 du 7 mai 2002. Il a cherché à trouver un équilibre entre les défenseurs des intérêts biotechnologiques - enjeux industriels et économiques importants - et ceux qui redoutent que les brevets soient la première étape vers la commercialisation du corps humain.

Le GEE n'a pas retenu la possibilité d'interdire la brevetabilité des cellules souches humaines. Il rappelle que le brevet permet de soutenir l'innovation. Il précise toutefois, que les cellules ou les lignées de cellules souches ne devraient être brevetables qu'à la condition d'être le fruit de travaux spécifiques (différenciations, manipulations génétiques...) permettant d'en préciser les applications thérapeutiques ou les applications industrielles potentielles. Les procédés d'obtention de ces cellules et lignées sont en principe brevetables.

Le GEE précise enfin que les procédés de clonage d'êtres humains, qui incluent la création d'embryons humains par clonage afin d'obtenir des cellules souches embryonnaires, ne devraient pouvoir être brevetés.

1 - L'Académie des sciences ainsi que l'Académie de médecine ont adopté une position commune quant aux recherches sur les cellules souches embryonnaires et le transfert nucléaire : elles se disent en faveur de leur autorisation au vu des perspectives thérapeutiques qu'elles estiment majeures.

2 - Si le Groupement européen d'éthique se déclare favorable aux recherches sur les cellules souches embryonnaires, il estime néanmoins que l'autorisation du transfert nucléaire est prématurée compte tenu des améliorations techniques à effectuer.



**AVIS DU CONSEIL D'ORIENTATION DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE
SUR LES ASPECTS ETHIQUES DU CLONAGE NON REPRODUCTIF**

Questionnement sur les aspects éthiques du clonage non reproductif.

Le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine est saisi pour rendre un avis sur le questionnement éthique lié à la perspective du clonage non reproductif, dans le cadre de la mission de Monsieur le Député Pierre-Louis Fagniez.

Du point de vue du Conseil d'orientation, si la décision de réviser la loi relative à la bioéthique, et, le cas échéant, d'autoriser le clonage non reproductif, relève de la responsabilité première de la représentation nationale, elle doit néanmoins faire l'objet d'un temps préalable ouvert à un débat sans *a priori* ni parti pris. Le conseil

d'orientation considère la qualité du questionnement comme le réquisit épistémologique d'un discernement collectivement partagé, cela d'autant plus que le législateur s'est prononcé en 2004. A cette fin, il a choisi de proposer une grille structurante de questionnements, de manière à faire droit à la plus grande diversité de points de vue.

Questionnements

1) Questions préalables

Les recherches conduites sur modèle animal ont-elles été menées jusqu'à un terme qui justifie de les entreprendre sur des cellules humaines ?

Les recherches développées à partir des cellules souches adultes, celles issues du sang placentaire, celles issues des embryons surnuméraires, celles issues des embryons non choisis à l'issue d'un DPI en cas de maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable, celles issues des fœtus suite à une interruption médicale ou volontaire de grossesse, sont-elles parvenues à un stade d'acquisitions scientifiques qui justifie ou nécessite désormais le recours au clonage non reproductif ?

L'espoir mis dans les cellules souches issues d'embryons clonés, au regard du potentiel des cellules souches issues d'embryons surnuméraires, s'avère-t-il déterminant ? En particulier, l'argument souvent avancé de l'immuno-histo-compatibilité des cellules souches embryonnaires issues du transfert de noyaux de cellules somatiques est-il démontré ?

Est-il éthiquement souhaitable d'agir dès maintenant, tant la promesse thérapeutique issue de recherches sur les cellules souches est encore incertaine ou lointaine ?

Quelles évaluations sont disponibles de la pertinence d'une décision d'autorisation du clonage non reproductif dans les pays qui l'ont prise, au regard de l'argumentation éthique qui en était à l'origine ?

Ou au contraire :

Face à l'incertitude des connaissances, ne faut-il pas favoriser toutes les voies possibles de recherche pour avoir la réponse aux questions scientifiques posées ?

Entreprendre ces travaux de recherche n'est-il pas de nature à faire progresser la connaissance dans des domaines inexplorés, voire imprévus à ce jour ?

Se refuser à l'exploitation des éventuelles possibilités offertes par le clonage non reproductif n'aurait-il pas pour conséquence directe une disqualification de la recherche française dans la compétition internationale ?

Serait-il éthiquement recevable de mettre à la disposition de personnes malades en France des traitements développés dans d'autres pays à partir de cellules obtenues

par le clonage non reproductif, là où la législation française s'opposerait au clonage non reproductif ?

2) Questionnement éthique : l'argument des enjeux économiques

Les choix financiers relèvent du discernement éthique. A l'heure du débat sur les priorités de politiques publiques, quelle priorité doit être accordée au clonage non reproductif au regard d'autres besoins de santé publique et de recherche scientifique et médicale ?

Comment préserver un discernement autonome face aux pressions économiques exercées par certaines firmes mais également face aux contraintes notamment financières qui influencent les choix et le devenir des équipes de recherche ?

Ou au contraire :

La considération du financement ne doit-elle pas être toujours absente des lois de bioéthique pour en préserver le caractère propre ?

Ne pouvons-nous pas espérer une meilleure régulation des pratiques, notamment dans le cadre de l'expertise assurée par les comités éditoriaux des grandes revues scientifiques, voire par la nécessaire exigence déontologique des médias ?

3) Questionnement éthique : l'argument de la disponibilité ovocytaire

L'expérience montre qu'en l'état actuel des techniques, il faut disposer de beaucoup d'ovocytes pour produire des lignées de cellules souches embryonnaires. Or l'ovocyte est un bien très rare et son recueil est contraignant. Les risques de la stimulation ovarienne, assumés dans le cas d'un projet de fécondation, sont-ils acceptables à fin unique de recherche ?

En cas de succès thérapeutique avéré du clonage non reproductif, comment évoluerions-nous du modèle expérimental à la pratique courante, étant entendu qu'une telle approche thérapeutique pourrait concerner des millions de personnes dans le monde ? Ne devrions-nous pas consentir, bon gré mal gré, à la création d'un gigantesque marché d'ovocytes ?

Comment pourrions-nous accepter, en termes de justice, une marchandisation du corps féminin (qui touchera « naturellement » les femmes les plus démunies dans le monde) en totale contradiction avec les règles déontologiques et les principes éthiques ?

Serions-nous réellement en capacité de contrôler l'absence de pressions indirectes sur les femmes ?

Ou au contraire :

Au nom de la liberté des personnes, dès lors que le don d'ovocyte à fin de recherche relèverait d'une démarche volontaire, indemnisée mais non rémunérée, pourquoi devrait-il être interdit ?

L'évolution du droit ne plaide t-elle pas de plus en plus en faveur du respect de l'indépendance privée ?

L'argument de vouloir protéger quelqu'un contre lui-même, en cas de recherche, ne recouvre-t-il pas une confiscation de son libre droit à disposer de lui-même et de son corps au motif de l'ordre public ?

Les difficultés actuelles liées au recueil d'ovocyte pourraient se trouver un jour levées par la mise au point de techniques alternatives de production d'ovocytes. Dans ce cas, ne faut-il pas admettre, le temps des premières recherches, le don d'ovocytes à des fins de recherche, sur un nombre de cas limités, en sachant que les recherches futures voire le modèle thérapeutique bénéficieront de ces évolutions ?

4) Questionnement éthique : l'argument de la réification de l'être humain

On ne peut nier que l'embryon créé soit de nature humaine, comme le montre à l'évidence son caractère non substituable voire l'immuno-histo-compatibilité attendue du clonage. Quelles que soient nos convictions ontologiques quant au statut de l'embryon, même si l'on admet qu'il ne s'agit pas d'une personne en acte, nous ne pouvons pas nier son caractère humain. Dès lors le clonage même non-reproductif ne pose-t-il pas un problème de représentation symbolique ? Ne s'agit-il pas d'une forme radicale et inédite de réification de l'être humain ?

Est-il possible d'instrumentaliser ainsi la vie humaine, de nous accoutumer à l'idée que l'homme, même sous forme minimale de « matière humaine », est manipulable par l'homme au bénéfice d'intérêts estimés supérieurs ?

Peut-on nier l'existence d'une différence symbolique entre un embryon créé puis affecté à la recherche et un embryon issu de pratiques dont la seule finalité est thérapeutique ?

Si dans une société, à tort ou à raison, une sensibilité exprime une réticence à l'idée que des limites symboliques s'imposent pour réguler les pratiques de la recherche scientifique, peut-on la tenir pour négligeable au motif de son caractère non-scientifique ?

Ou au contraire :

Ce questionnement nie lui-même une autre barrière symbolique : celle qui sépare la vie *in vitro* et la vie *in utero*.

Dès lors que l'on admet qu'un développement du blastocyste *in vitro* n'appartient pas à une vie humaine faite de relations *in vivo*, le questionnement de la réification est-il pertinent ?

Une révision du statut ontologique des premiers pas de la vie, en considérant par exemple qu'un embryon issu du clonage est un artefact cellulaire, ne conduirait-elle pas à apaiser grandement la question éthique du clonage non reproductif ?

5) Questionnement éthique : l'argument du glissement vers le clonage reproductif

Existe-t-il une limite infranchissable entre clonage non reproductif et clonage reproductif, qui serait telle qu'on ne puisse jamais passer de l'un à l'autre ?

Une limite en termes de jours constitue-t-elle un repère infranchissable ?

La faillibilité humaine, aussi patente dans le domaine de la recherche que dans n'importe quel autre secteur de la vie sociale, ne laisse-t-elle pas pressentir que la mise au point du clonage scientifique favorisera le dessein de ceux qui envisagent son usage reproductif ? Pouvons-nous accepter d'œuvrer indirectement en faveur de la naissance d'enfants clones ?

Quelles sont les règles pratiques retenues dans les pays concernés pour encadrer la technique du clonage non reproductif ?

Ou au contraire :

N'y-a-t-il pas loin entre la maîtrise de la création de lignées de cellules souches et celle de la conception d'embryons qui, implantés dans un utérus, donneraient ensuite naissance à des individus viables ?

Exclure une voie de recherche *a priori* serait contraire à l'esprit scientifique. Dans la mesure où toute innovation technique entraîne un phénomène de glissement, l'enjeu ne serait-il pas plutôt de créer les conditions d'un encadrement de la technique du clonage non reproductif susceptible de prévenir les risques et les dérives possibles ?

Ne pourrait-on pas envisager le clonage dans une phase d'expérimentation temporaire ?

La période correspondant au stade blastocystaire et préembryonnaire ne constitue-t-elle pas une limite en soi et « naturellement » opposable ?

Ne disposons-nous pas d'ores et déjà du dispositif réglementaire et institutionnel suffisant pour encadrer le clonage non reproductif ?

6) Questionnement éthique : l'argument anthropologique

L'humanité est-elle prête à entrer dans l'ère d'une médecine régénérative ?

Ce nouvel âge de l'auto-réparation ne va-t-il pas brouiller les repères anthropologiques que dessinent les contours de la finitude de la vie humaine ?

Cette nouvelle médecine n'ouvre-t-elle pas davantage qu'au traitement de la maladie à une fantasmagorie de l'immortalité ?

Que deviendrait la solidarité humaine, le jour où l'indépendance ne prendrait plus sa source dans l'interdépendance, le jour où l'autonomie du sujet prévaudrait au point que chacun doive ou puisse puiser dans son stock personnel de cellules réparatrices ?

Ou au contraire :

Quelle pourrait être la justification de refuser le désir d'un bien vieillir et de l'immortalité ?

Pourquoi refuser une espérance, fût-elle pour le moment ténue, à un malade ?

L'histoire n'est-elle pas là pour attester que l'homme est par nature un être contre-nature ?

La peur d'une artificialisation excessive du corps qui aboutirait à la dénaturaison de l'homme ne relève-t-elle pas du préjugé, sinon d'un imaginaire catastrophiste ?

Plus généralement

Ces interrogations renvoient au questionnement sur les limites de l'action humaine.

Est-il possible de concevoir une société humaine sans interdits, sans capacité d'auto-limite ?

Est-il socialement possible de se refuser à l'existence d'interdits infranchissables en droit positif ? La transgression de l'interdit ne doit-elle pas demeurer dans l'intimité des consciences, cantonnée dans la sphère de la subjectivité ? L'éthique médicale a-t-elle encore un sens si nous décidons par avance que nous pouvons faire tout ce qui est techniquement possible à partir du moment où l'argument thérapeutique peut être invoqué ?

Tout ce qui est possible à l'homme est-il nécessairement juste et bon pour lui ?

Tout ce qui est médicalement possible ou envisageable est-il nécessairement moralement, socialement, humainement exigible ?

Tout ce qui est souhaitable pour quelques personnes (logique individualiste) est-il nécessairement souhaitable pour l'humanité en son ensemble (logique holiste) ?

Ou au contraire :

La médecine, pour progresser, ne doit-elle pas, comme elle l'a toujours fait, accepter certaines transgressions ? L'interdit ne nuit-il pas au libre exercice de l'imagination créatrice de l'humanité ?

Compte tenu des enjeux cognitifs, n'est-il pas hautement souhaitable d'autoriser la recherche sur les cellules souches issues du clonage non reproductif ?

La reconnaissance de l'autonomie des personnes malades ne conduit-elle pas à assumer, dans un cadre très strictement délimité, un droit à l'expérimentation du clonage non reproductif ?

Au total

La souveraineté décisionnelle relève de la représentation nationale à qui il appartient de discerner, en l'état actuel de nos connaissances, entre l'exigence de tout entreprendre pour aider les malades, et celle de préserver le sens de l'humain en évitant la dérive de l'instrumentalisation.

Les membres du Conseil d'orientation estiment que leur contribution au débat serait de peu d'intérêt si elle se bornait à répertorier les divergences de sensibilité qui existent en son sein.

Ils s'estiment dans leur rôle en énonçant de façon ouverte un questionnement contradictoire sur le clonage non reproductif.

Ils s'accordent à penser que le devoir de prudence, dans le domaine biologique comme en d'autres, est le chemin de la sagesse collective. Cette prudence peut se décliner différemment en fonction des opinions propres à chacun, mais elle demeure la tonalité dominante si on considère que c'est à la démesure et non à l'audace que s'oppose la prudence.

La représentation nationale s'est donnée le temps du discernement par le moratoire de cinq ans inscrit dans la loi relative à la bioéthique. Ce temps-là peut être mis à profit et ne saurait être modifié qu'au terme d'un large débat sur les valeurs qui fondent les normes de notre société.

Liste des membres du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine

Président :

- Alain Cordier

Membres :

- Pierre-Louis Fagniez – Député¹⁶¹

¹⁶¹ Présent sans participation aux débats concernant cet avis

- Jean-Claude Etienne – Sénateur
- Philippe Sauzay – Conseiller d’Etat honoraire au Conseil d’Etat
- Anne-Elizabeth Crédeville – Conseiller à la Cour de Cassation
- Sadek Beloucif – Membre du Comité consultatif national d’éthique pour les sciences de la vie et de la santé
- Nicole Questiaux – Membre de la Commission nationale consultative des droits de l’homme
- Professeur Philippe Merviel, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction du centre hospitalier universitaire d’Amiens
- Professeur Arnold Munnich, service de génétique médicale de l’hôpital Necker-Enfants malades, Assistance Publique-hôpitaux de Paris
- Docteur Jacques Montagut, médecin biologiste de la reproduction au laboratoire de biologie clinique Montagut-Prola-Roussel, Toulouse
- Professeur Dominique Durand, service de néphrologie-hypertension artérielle – dialyse – transplantation de l’hôpital de Rangueil du centre hospitalier universitaire de Toulouse
- Docteur Philippe Guiot, service de réanimation médicale de l’hôpital Emile Muller du centre hospitalier de Mulhouse
- Professeur Jean-Paul Vernant, service d’hématologie clinique du groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière
- Docteur Caroline Eliacheff, pédopsychiatre, médecin responsable du centre médicopsychologique d’Issy-les-Moulineaux
- Professeure Claudine Esper, professeure à la faculté de droit de l’université René-Descartes-Paris V
- Professeur Emmanuel Hirsch, professeur d’éthique médicale à la faculté de médecine de l’université Paris Sud 11
- Agnès Levy, psychologue clinicienne à l’hôpital Antoine-Béclère
- Professeur Pierre Le Coz, professeur agrégé de philosophie à l’université Aix-Marseille-II
- Professeur Dominique Thouvenin, professeure à la faculté de droit et directrice du centre d’étude du vivant de l’université Denis-Diderot-Paris VII
- Yvanie Caillé, représentante de la Fédération nationale d’aide aux insuffisants rénaux
- Marie-Christine Ouillade, représentante de l’Association française contre les myopathies
- Patrick Pellerin, représentant de l’Association des paralysés de France
- Chantal Lebatard, représentante de l’Union nationale des associations familiales
- Dominique Lenfant, présidente de l’association « e.paulineadrien.com »
- Monique Herold, représentante de la Ligue des droits de l’homme

CHAPITRE III - LE CHOIX DES FONDEMENTS JURIDIQUES POUR L'AVENIR

Le traitement juridique des problématiques bioéthiques comporte une double difficulté. La première est celle du passage de l'éthique, ensemble de principes et de règles de conduite adaptable aux circonstances de l'espèce, au droit, c'est à dire à la norme, expresse, générale et contraignante. La seconde est inhérente à l'application de règles normatives à une matière telle que la biologie qui répond à ses critères propres et qui est en pleine évolution. Les juristes auditionnés par la mission ont fait émerger des questions essentielles auxquelles le législateur se trouve confronté dans le champ de la bioéthique, quant à son rôle, aux critères à dégager, voire au système juridique à retenir.

1) Situer les limites dans lesquelles le droit doit s'adapter à la société

L'évolution de la loi dépend de deux conceptions du droit :

- la première, conduit à confier au législateur la mission d'adapter le droit à la société sans sortir d'un cadre de valeurs défini.

- la seconde, admet que les valeurs font, dans certaines limites, l'objet d'interprétations et que le législateur, faisant œuvre d'interprète, a pour mission d'adapter le droit à la société. Poussée à l'extrême, cette seconde conception conduit à la « *théorie du droit vivant* », selon laquelle il n'y a pas de principes intangibles.

Dans le domaine de la bioéthique, le législateur est appelé à concilier les fondements culturels régissant la vie et le corps avec les réalités mouvantes de la science et de la biologie¹⁶². Par construction, le législateur peut ainsi décider qu'il convient de protéger le fœtus sans pour autant lui reconnaître un statut de personne. Le droit ne doit pas être assujéti aux définitions scientifiques et relève de la responsabilité du législateur qui fonde ses décisions dans les consensus émergeant de la société.

2) Déterminer sur quels critères, objectifs ou subjectifs, doit se fonder la protection de l'embryon

Pour Bertrand Mathieu¹⁶³, l'interdiction de principe de réaliser des recherches sur l'embryon humain ne peut être fondée que sur la reconnaissance de sa dignité. Reste à déterminer si le principe de dignité est un critère objectif ou subjectif de protection de l'embryon. Un critère objectif aurait pour effet de protéger l'embryon pour lui-même, en dehors de toute autre considération externe et notamment indépendamment de la volonté de tiers. En revanche, lorsque l'étendue de la protection reconnue à l'embryon se trouve déterminée par un tiers - homme de sciences, géniteurs, etc...- le droit devient subjectif. Tel est le cas lorsque l'on retient comme critère de protection un certain stade du développement embryonnaire (14 jours, troisième feuillet...) ou l'implantation dans l'utérus : c'est alors le scientifique qui définit le moment d'attribution de la dignité. Relève encore de cette logique le projet parental qui soumet le devenir de l'embryon à la décision du couple¹⁶⁴. Selon B. Mathieu, la loi bioéthique actuelle se situe entre ces deux logiques d'objectivité et de subjectivité.

Pour Jean-Pierre Baud¹⁶⁵, la loi est nécessairement arbitraire lorsqu'elle traite du début de la vie. Ainsi, par construction, la personne comme être vivant et la personne comme entité juridique sont dissociées. La personne juridique existe sans doute à l'occasion de l'existence de l'individu biologique. Mais elle peut exister avant même la naissance, le droit pouvant faire rétroagir avant celle-ci la personnalité juridique, comme par exemple dans le droit des successions. Il en va de même avec la fin de la vie, quand la loi détermine la fin de la personne juridique en référence à l'existence d'un encéphalogramme plat. Par ailleurs, le jugement déclaratif d'absence détruit la personne juridique alors que cette personne peut très bien être en vie. Une personne peut mourir biologiquement mais ne mourir juridiquement que des années plus tard.

¹⁶² En particulier, audition du 6 avril 2006 : Jean-Pierre Baud est Professeur de droit à l'Université de Nanterre.

¹⁶³ Audition du 27 avril 2006 : Bertrand Mathieu est Professeur de droit à Paris I Panthéon-Sorbonne.

¹⁶⁴ Audition du 9 mai 2006 : Julia Kristeva est psychanalyste et écrivain, membre du Conseil scientifique du CNRS, du Conseil économique et social ; Professeure à l'Université Paris VII-Denis Diderot ; titulaire de la chaire de théorie de la Littérature à l'Institut Universitaire de France.

¹⁶⁵ Audition du 6 avril 2006 : Jean-Pierre Baud est Professeur de droit à l'Université de Nanterre.

3) Choisir entre l'édiction de principes inconditionnels ou l'adoption de la théorie du « droit flou » ou « droit vivant »

Le législateur peut choisir d'édicter des normes reposant sur des principes inconditionnels. Cette position est difficilement conciliable avec un domaine, par définition, mouvant et évolutif. Compte tenu des dilemmes qui surgissent en matière de bioéthique, Mireille Delmas-Marty considère que « *l'urgence n'est pas l'innovation scientifique, mais l'innovation juridique* »¹⁶⁶. Elle suggère à cet égard de s'inspirer de « *la théorie du droit flou* »¹⁶⁷ ou « *droit vivant* » développée en droit international.

En droit international, la combinaison des deux principes de subsidiarité et de proportionnalité aboutit à reconnaître aux Etats certaines marges d'appréciation des traités auxquels ils sont liés. Dans cette perspective, le raisonnement juridique ne se fonde plus sur une logique binaire, certaines différences sont admises. S'y substitue une logique de gradation selon laquelle la norme nationale est considérée comme plus ou moins proche de la norme de référence. C'est selon le seuil de compatibilité fixé par le juge qu'elle sera considérée comme compatible ou incompatible avec le traité. Chaque critère d'appréciation doit être pondéré dans un cadre établi à l'avance et transparent.

Ce principe de subsidiarité et la notion de marge nationale peuvent être illustrés par la jurisprudence de la Cour Européenne des Droits de l'Homme. Celle-ci réserve un « *droit à la différence* » pour les États. Dans le domaine qui nous occupe, la jurisprudence Vo est exemplaire (CEDH/Gd.Ch./8 juillet 2004 n°539 24/00/ VO c/France). Dans cette affaire, la plaignante, victime d'une erreur médicale lui ayant fait perdre un fœtus peu avant le terme, reprochait à l'Etat français de ne pas lui avoir permis d'accéder à un procès pénal pour homicide en se fondant sur une atteinte au droit à la vie (article 2 de la Convention des droits de l'homme). La Cour a considéré qu'elle ne pouvait prendre de décision dans la mesure où il ne lui revenait pas de dire si le fœtus était une personne, une telle qualification relevant du droit interne de chaque Etat.

Ce type d'approche du droit se trouve aujourd'hui communément admis, comme l'illustre par exemple le projet de Traité constitutionnel européen qui comportait une clause permettant aux Parlements nationaux de contester une norme européenne au nom de la subsidiarité.

Selon Mireille Delmas-Marty, s'agissant de la question du clonage, une convention internationale peut poser un principe général et imprécis, faisant consensus, à condition que ce principe soit accompagné d'un ensemble d'éléments permettant de fixer les critères de compatibilité des normes nationales. C'est probablement en ces termes que l'ONU, à la suite de l'initiative franco-allemande pour une convention visant à interdire le clonage à visée reproductive, aurait dû envisager l'encadrement de toute forme de clonage. La technique du transfert nucléaire aurait pu être autorisée avec le soin aux Etats de remplir ce cadre juridique en respectant un

¹⁶⁶ Audition du 20 avril 2006 : Mireille Delmas-Marty est Professeur de droit pénal au Collège de France

¹⁶⁷ M. Delmas-Marty, *Le flou du droit*, Presses Universitaires de France – PUF, mai 2004

ensemble de critères. Un tel cadre aurait pu conduire à l'interdiction de la finalité reproductive et laisser ensuite aux Etats le choix d'encadrement des autres finalités (interdiction, autorisation encadrée, moratoire)

Le droit français, au prix d'expérimentations dans le domaine de la bioéthique, pourrait innover et s'inspirer de cette méthodologie juridique. La loi du 6 août 2004, pour autoriser les recherches sur les cellules souches embryonnaires, pose le critère de « *progrès thérapeutiques majeurs* » et demande de tenir compte des « *alternatives d'efficacité comparable* ». Ces critères font l'objet d'un vif débat au sein de la communauté scientifique et auprès des juristes. Pour Mireille Delmas-Marty, il s'agirait de donner non pas une définition fermée de ces notions, mais au contraire, une définition ouverte : une série de critères permettant à l'autorité compétente d'apprécier le degré de compatibilité d'un projet par rapport à la norme.

Les débats bioéthiques évoqués induisent une réflexion sur la nature même du droit qui cherche à les encadrer et à les résoudre. Le droit doit-il s'adapter aux évolutions scientifiques ? Dans quelles limites doit-il intégrer les évolutions de la société ? Une des pistes de réflexion serait d'appliquer au domaine de la bioéthique la théorie du « droit vivant » utilisée notamment en droit international. Pour cerner un concept flou, il s'agirait de définir une batterie de critères pondérés et de fixer un seuil d'acceptabilité par rapport auquel il serait évalué. Cette nouvelle conception du droit, qui ne se fonderait plus sur une logique binaire, permettrait de concilier mouvance et évolution de la bioéthique à la nécessaire rigidité du droit.

Conclusion partielle

Si l'utilisation des cellules souches adultes en thérapie cellulaire soulève peu de questionnements éthiques, les recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires (ES) suscitent de vifs débats.

L'utilisation des cellules ES interroge la définition même de l'embryon. Plusieurs positions sont revendiquées : strictement scientifique, morale ou religieuse. Chacune est partielle ou partiale, ce qui rend vain l'espoir de consensus et arbitraire le choix de l'une d'entre elles. Sans écarter cette question de fond, il faut envisager celle qui en découle et qui se pose au législateur : les perspectives thérapeutiques mais aussi cognitives des recherches suffisent-elles à justifier ce qui reste une transgression ?

Le clonage thérapeutique, interdit en France, soulève des questions similaires : comment définir le produit cellulaire issu d'un transfert nucléaire ? S'agit-il d'un embryon ? Et si oui, n'est-ce pas une atteinte à l'interdiction de créer des embryons pour la recherche ? Enfin, compte tenu des nombreuses incertitudes qui demeurent (risque de la première étape vers le clonage reproductif, instrumentalisation des femmes pour obtenir des ovocytes, atteinte au principe de solidarité qui sous-tend le

don d'organes), les perspectives thérapeutique et scientifique peuvent-elles encore, à elles seules, justifier la prise de risques ? La société est-elle disposée à les accepter ?

Interrogées dans leur mission, les différentes instances consultatives en matière d'éthique et de droits de l'homme, en France et au niveau européen, ont pris position et publié des avis. De l'absence de position unanime, ressort la complexité des enjeux et des questions posées. Le Comité Consultatif National d'Éthique s'est prononcé en faveur des recherches sur les cellules souches embryonnaires et du clonage thérapeutique. La Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme est favorable aux recherches sur les cellules ES mais s'oppose au clonage thérapeutique. Les Académies des sciences et de médecine ont déclaré, dans une position commune, leur soutien aux recherches sur les cellules souches embryonnaires et au transfert nucléaire. Enfin, le Groupement européen d'éthique s'est opposé au clonage thérapeutique tout en reconnaissant que les perspectives thérapeutiques justifiaient les recherches sur les cellules ES.

Face à ces incertitudes, le législateur, tenu de légiférer dans un domaine par nature évolutif, pourrait emprunter une nouvelle voie juridique : celle du droit vivant utilisée en droit international. Cela rendrait possible l'application de principes fondamentaux, par essence flous.

PARTIE III : DROIT COMPARE ET DROIT INTERNATIONAL

INTRODUCTION

Les Parties I et II ont permis de comprendre les enjeux scientifiques et éthiques que posent l'utilisation des cellules souches adultes, embryonnaires et l'autorisation du clonage thérapeutique. Afin d'en mesurer les conséquences sur le plan juridique, cette partie a pour objet de présenter les différents dispositifs législatifs en vigueur dans les autres pays européens et du monde, ainsi que les instruments juridiques internationaux élaborés en la matière.

Les recherches sur les cellules souches adultes, les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique suscitent à la fois d'immenses espoirs et d'immenses incertitudes : réalité des perspectives thérapeutiques, risques éthiques. C'est la nature même de la bioéthique : évolutive et transgressive.

Construit autour de principes intangibles, le droit, quant à lui, cherche à les protéger à travers la définition de normes et d'interdits.

Le droit et la bioéthique seraient-ils en parfaite contradiction ? Comment faire entrer la bioéthique dans un cadre juridique ? C'est pour répondre à cet apparent dilemme qu'il est intéressant d'analyser comment les autres pays ont essayé de le résoudre. Dans ce domaine sensible et évolutif, les options et débats législatifs de nos voisins européens et des autres pays du monde, offrent des pistes de réflexion pour guider les choix que la France pourrait être amenée à faire.

L'actualité de ce débat s'illustre aussi par les prises de position des institutions internationales. Sont-elles un guide ? Quel rôle jouent-elles ?

Les problématiques relatives aux cellules souches s'inscrivent dans des cadres juridiques de plus en plus précis au niveau international. Depuis la fin des années 90, on observe en effet un intérêt accru des organisations internationales pour le domaine de la bioéthique comme l'illustre la récente Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme adoptée le 19 octobre 2005 par la trente-troisième Conférence générale de l'UNESCO. Les instruments juridiques internationaux (ONU, Union européenne et Conseil de l'Europe) de nature variable, sont souvent non contraignants. Ils reflètent la difficulté à trouver des consensus : les approches divergentes des pays s'expliquent par des différences culturelles, juridiques, philosophiques et religieuses profondes.

CHAPITRE I - ELEMENTS DE DROIT COMPARE

Le dispositif législatif français actuel a fait l'objet de nombreux débats en 2004. Sans rompre avec les principes fondamentaux posés en 1994, la loi du 6 août 2004 s'en est différenciée, réalisant un équilibre particulier entre l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires sous forme d'un moratoire de cinq ans et l'interdiction du clonage thérapeutique (Annexe 1 - page 167). En vue de sa révision prévue en 2009, il est intéressant d'analyser la façon dont les autres pays européens et du monde ont traduit, dans leur législation, ces débats bioéthiques.

On peut identifier quatre catégories de pays ayant fait des choix différents en matière de bioéthique :

- Les pays qui autorisent les recherches sur l'embryon et le clonage thérapeutique,
- Les pays qui interdisent toute recherche,
- Les pays intermédiaires qui, tout en refusant le clonage thérapeutique, ouvrent la voie à un grand nombre de recherches sous contrôle très strict,
- Les pays indécis qui sont en train d'élaborer leur législation.

Pour chacune de ces catégories, ce chapitre tente d'analyser la teneur des dispositifs législatifs élaborés et les argumentations produites pour les valoriser.

1) Les pays qui autorisent les recherches sur l'embryon

En termes de poids démographique, Bartha Knoppers¹⁶⁸ relève que les pays autorisant les recherches sur les cellules souches embryonnaires sont plus importants que ceux qui l'interdisent. Outre la perspective de participer au progrès de la médecine régénératrice, les pays aux législations libérales envisagent aussi d'intéressantes retombées économiques. Les pays qui ouvrent la possibilité du clonage non reproductif sont, eux, moins nombreux.

1-1 - Justifications éthiques de l'autorisation des recherches sur l'embryon

1-1-1) Légitimation des recherches sur l'embryon par leur finalité

Bartha Knoppers observe que, lorsque les Etats décident d'autoriser les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, ils l'accompagnent généralement « *de règles de procédure et d'un système de gouvernance* ». L'objectif recherché est de promouvoir les progrès scientifiques et médicaux tant qu'ils sont bénéfiques pour l'humanité. En général, ces pays exigent que la recherche poursuive des fins thérapeutiques, excluant, par exemple, la justification de « la course à l'exploit scientifique », considérée comme un but futile. C'est donc en fonction de certaines finalités choisies que les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines et, le cas échéant, le clonage thérapeutique, deviennent éthiquement acceptables pour la société.

Pour être jugées légitimes, les recherches sur l'embryon doivent viser:

1° L'amélioration des techniques de traitement de la stérilité (la plupart des projets),

2° L'amélioration du diagnostic en matière de maladies génétiques,

3° Le perfectionnement des connaissances sur la cause des fausses couches,

4° Le développement de modes de contraception plus efficaces,

5° Le développement des traitements contre les maladies mitochondriales,

6° La thérapie cellulaire ou tissulaire,

7° Les recherches à finalités thérapeutiques ou scientifiques.

Cette dernière catégorie, qui met en avant les perspectives thérapeutique et scientifique des recherches, a été utilisée pour construire les dispositifs législatifs britannique et belge. Elle sert aussi généralement à justifier l'autorisation du clonage thérapeutique.

1-1-2) La définition de l'embryon comme critère de justification

¹⁶⁸ Audition du 10 mai 2006: Bartha Knoppers est Professeure de droit public au Canada, spécialiste en droit comparé et en droit de la bioéthique. Elle a mené une étude de droit comparé sur une cinquantaine de pays.

Lorsque les pays autorisent les recherches sur l'embryon, ils les limitent, dans leur grande majorité, à l'utilisation des embryons surnuméraires* (page 47). Cependant, quelques pays autorisent aussi les recherches sur des embryons issus de transfert nucléaire tels que la Belgique par exemple.

Généralement, les pays autorisant les recherches sur l'embryon ou le clonage thérapeutique, opèrent une distinction entre l'embryon et le « pré-embryon », fixant comme seuil le quatorzième jour (page 72). Selon Bartha Knoppers, ce critère de définition est crucial pour justifier l'acceptabilité éthique des recherches sur l'embryon. Avant quatorze jours, l'embryon ne posséderait pas le potentiel de donner naissance à un individu complet et viable (gastrulation* -page 73).

D'autres conditions sont aussi mises en avant pour légitimer éthiquement ce choix : l'exigence « *d'absence de méthodes alternatives d'efficacité comparable* », telle que formulée dans la loi française, ou la promotion en parallèle des recherches sur les cellules souches adultes. L'existence de dispositifs garantissant la traçabilité des cellules souches est également requise.

1-1-3) Des garanties de transparence comme pendant législatif

Pour garantir la confiance du citoyen, les recherches doivent se soumettre à l'examen de leur acceptabilité éthique, au contrôle des pouvoirs publics et à la transparence de leurs résultats. Les législations des pays autorisant les recherches sur l'embryon et les cellules souches sont conçues sur un modèle similaire : une institution nationale est chargée d'accorder les autorisations aux protocoles de recherches selon un cahier des charges contraignant.

Les personnes concernées par le don (de gamètes, d'embryon ou de cellules somatiques) sont protégées contre les conflits d'intérêts et sont assurées de la confidentialité des informations délivrées. Tout don doit répondre à trois exigences:

- le consentement libre et éclairé du donneur,
- l'anonymat,
- la gratuité (interdiction d'incitations financières).

Tous les pays qui autorisent à la fois la recherche sur l'embryon et le transfert nucléaire proscrivent le clonage à visée reproductive, la création de chimères ainsi que l'utilisation des embryons à des fins industrielles et commerciales.

1-2-Présentation des pays autorisant les recherches sur l'embryon et le clonage thérapeutique*

Plusieurs pays dans le monde, dont certains de nos voisins européens, autorisent à la fois les recherches sur l'embryon et le clonage thérapeutique. Selon la revue *Science*¹⁶⁹, sept groupes identifiés - dont trois aux Etats - Unis, trois en Europe et un

¹⁶⁹ G. Vogel, « Picking up the pieces after Hwang », *Science*, 28 avril 2006; vol 312. N° 5773, pp516-517

en Chine - s'apprêteraient même à constituer des lignées de cellules souches à partir d'embryons issus du transfert nucléaire. Pour avoir élaboré des dispositifs législatifs très libéraux, quelle argumentation éthique ces pays ont-ils produite pour les justifier ?

1-2-1) En Europe

Les pays de l'Union européenne semblent se diviser en deux catégories : ceux qui ont autorisé le transfert nucléaire : Royaume-Uni, Belgique et Suède¹⁷⁰ ; et ceux qui l'interdisent : tous les pays latins. Ceux qui autorisent le transfert nucléaire ont, *a fortiori*, autorisé les recherches sur les cellules souches embryonnaires.

a) Le Royaume Uni

Au Royaume-Uni, la loi de 1990 relative à la fécondation et à l'embryologie humaine, dite « *Human fertilisation & embryology act* », régit l'assistance médicale à la procréation et définit les conditions dans lesquelles la recherche sur l'embryon est possible. Par ajouts successifs, la loi britannique autorise actuellement non seulement la recherche sur l'embryon, mais également la constitution d'embryons à fin de recherche (y compris par scission embryonnaire ou gémellaire* et par transfert nucléaire). La loi du 23 janvier 2001 autorise le clonage à des fins de recherche scientifique ou thérapeutique. Les dispositions législatives sont complétées par un code de déontologie de la *Human Fertilisation & Embryology Authority* (HFEA) qui est l'organe chargé de veiller au respect du dispositif législatif. Tout projet de recherche sur l'embryon est soumis à l'accord de la HFEA, après avis du comité d'éthique local et avec le consentement des géniteurs.

- La recherche sur l'embryon est permise en vertu de la de la loi de 1990, si elle poursuit les objectifs suivants :

- Amélioration des techniques de traitements de la stérilité,
- Amélioration du diagnostic en matière de maladies héréditaires,
- Perfectionnement des connaissances concernant la cause des fausses couches,
- Développement de techniques de contraception plus efficaces,
- Développer des techniques de détection des anomalies chromosomiques ou génétiques de l'embryon avant implantation.

La loi a prévu qu'une réglementation ultérieure puisse éventuellement élargir l'éventail des objectifs légalement admis.

- Le 23 janvier 2001, le Parlement a ajouté trois nouveaux objectifs permettant la recherche sur l'embryon. :

¹⁷⁰ Audition du 27 avril 2006: Gabriel Keller est ambassadeur missionné par le Ministre des Affaires étrangères pour suivre les dossiers relatifs à la bioéthique dans l'ensemble des instances internationales.

- Améliorer la connaissance sur le développement des embryons,
- Améliorer les connaissances sur les maladies graves,
- Rendre applicables de telles connaissances en développant des traitements pour les maladies graves.

Cette évolution a notamment permis **d'autoriser le clonage à finalité thérapeutique**.

- Depuis la révision de 2001, la HFEA exige en particulier que:
 - L'emploi de cellules souches embryonnaires ne puisse être évité par celui des cellules souches adultes ou d'animaux,
 - Des informations détaillées sur le sort des cellules souches soient fournies durant le projet ; un rapport sur l'état d'avancement doit être fait dans les 6 mois.
- Organisation des recherches sur l'embryon et missions de la HFEA

La **HFEA** administre la création, la conservation et l'utilisation des embryons pour la recherche. Depuis la révision de 2001, elle est compétente pour autoriser l'utilisation d'embryons pour la recherche sur les cellules souches.

Un échantillon de toutes les lignées créées doit être placé dans la **banque nationale de cellules souches**. Ainsi, un seul organisme national indépendant est responsable de la gestion, de la conservation et du contrôle de la qualité des lignées de cellules souches. L'existence d'une telle banque garantit qu'un nombre minimum d'embryons soit utilisé pour la recherche. Toute demande d'agrément par une équipe de recherche doit contenir une série d'informations sur le projet de recherche incluant ses objectifs, le protocole utilisé et pourquoi l'utilisation d'embryon est nécessaire.

L'agrément doit être précédé de l'avis favorable du comité d'éthique de la recherche. Avant d'examiner la demande de recherche, la HFEA requiert au moins l'avis de deux pairs sur le projet, chargés de **vérifier** : si la recherche entre dans l'une des catégories autorisées par la loi, l'importance de la recherche dans le domaine, si la recherche a déjà été effectuée, si la recherche nécessite des embryons humains pour remplir ses objectifs, quels nombres et quels types d'embryons sont nécessaires pour la recherche, la qualification de la personne responsable, et enfin, si la recherche remplit les exigences du code de conduite de la HFEA concernant notamment l'information du patient. La HFEA inspecte les centres avant de délivrer l'agrément et tous les centres de recherche sont inspectés une fois par an.

La HFEA a établi un **comité d'agrément de la recherche** pour délivrer ou renouveler les autorisations. Ce comité contrôle : la signature du protocole par la personne responsable, la qualification et l'expérience de celle-ci, les *curriculum vitae* du personnel impliqué, l'approbation du comité local d'éthique de la recherche, le rapport d'inspection du centre de recherche, les commentaires des deux pairs, l'information et le consentement du patient. Le comité doit s'assurer que la recherche

projetée est nécessaire ou utile pour l'un des objectifs de recherche déterminés par la loi. Depuis 2001, le comité doit aussi s'assurer que chaque utilisation d'embryons est nécessaire pour l'objectif de la recherche.

Les donneurs doivent exprimer leur consentement libre et éclairé. Pour s'assurer qu'ils sont conscients de toutes les conséquences de leur don, notamment le caractère immortel des lignées de cellules souches, la HFEA exige que tous les patients soient informés que :

- chaque lignée créée peut se développer indéfiniment,
- que les lignées peuvent participer à différents projets de recherche sans qu'ils aient le moindre contrôle sur leur devenir,
- que les lignées peuvent être utilisées à des fins commerciales : elles pourront être brevetées sans qu'ils en retirent aucun bénéfice financier.

▪ Interdits posés par la loi:

- Conserver et utiliser un embryon après apparition de la ligne primitive ou crête neurale, dès le quatorzième jour après la fécondation (Partie I – page 73),
- Créer des hybrides et des chimères ;
- Substituer après prélèvement du noyau d'une cellule d'une personne ou d'un embryon, le noyau de l'une des cellules de l'embryon.

Implicitement, elle permet donc le clonage par transfert nucléaire si ce dernier est réalisé avant la fécondation, et aussi le clonage par scission.

***The Human Reproductive Cloning Act* du 4 décembre 2001 condamne le clonage reproductif.**

b) La Belgique

En Belgique, la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro*, autorise la recherche sur l'embryon *in vitro* et le transfert nucléaire. Les textes exigent que les protocoles de recherche soient soumis à l'avis d'un comité d'éthique local et à la Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique.

▪ Organisation des recherches sur les embryons *in vitro*

La loi permet l'expérimentation sur l'embryon *in vitro*, les cellules souches embryonnaires et le clonage « thérapeutique ». La recherche doit avoir un objectif thérapeutique ou viser l'avancement des connaissances en matière de stérilité, de greffes d'organe ou de tissus, de prévention ou de traitement des maladies.

La constitution des embryons à des fins de recherche n'est autorisée que si l'objectif ne peut être atteint par la recherche sur les embryons surnuméraires*.

La recherche doit être basée sur les connaissances scientifiques les plus récentes, satisfaire aux exigences d'une méthodologie correcte et scientifique, et ne peut être réalisée que s'il n'existe **pas de méthode de recherche alternative ayant une efficacité comparable**.

Elle est **effectuée dans un laboratoire agréé** lié à un programme universitaire de soins de médecine reproductive ou de génétique humaine et dans les circonstances matérielles et techniques adaptées. Elle est réalisée sous le contrôle d'un médecin spécialiste ou d'un docteur en sciences et par des personnes possédant les qualifications requises.

La recherche sur l'embryon ne concerne que les embryons au cours des **quatorze premiers jours** du développement, période de congélation non incluse.

Toute recherche sur les embryons *in vitro* doit être soumise au préalable au **Comité local d'éthique** de l'établissement universitaire concerné et à la **Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons *in vitro****. Si l'avis du comité local d'éthique est négatif, le projet de recherche est abandonné. Si dans un délai de deux mois après cette transmission, la Commission n'a pas émis d'avis négatif à la majorité de ses membres, le projet de recherche est autorisé et peut être entamé.

Chaque chercheur communique à la Commission fédérale au plus tard le 30 avril de chaque année, **un rapport** décrivant l'état d'avancement de la recherche. Ce rapport mentionne :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les modalités du respect des dispositions de la loi ;
- la demande et les avis rendus par le comité local d'éthique et la commission,
- l'état d'avancement de la recherche.

Les personnes concernées donnent leur **consentement préalable - libre, éclairé et consigné par écrit** - à l'utilisation des gamètes ou des embryons *in vitro* à des fins de recherche.

▪ Interdits posés par la loi :

- Implanter des embryons humains chez les animaux, créer des chimères ou des êtres hybrides,
- Implanter des embryons soumis à des recherches, sauf si les recherches ont été menées dans un objectif thérapeutique pour l'embryon lui-même ou lorsqu'il s'agit d'une recherche d'observation ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'embryon,
- Utiliser des embryons, des gamètes et des cellules souches embryonnaires à des fins commerciales,

- Accomplir des recherches ou des traitements à caractère eugénique, c'est-à-dire axés sur la sélection ou l'amplification de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine.

Le clonage reproductif humain est interdit.

c) La Suède

En Suède, le dispositif législatif autorisant les recherches sur les embryons surnuméraires et le transfert nucléaire appelé « clonage de recherche », s'est construit en plusieurs étapes.

- Act on activities involving eggs for research or treatment purposes - 14 mars 1991

Les recherches sur l'embryon sont autorisées depuis 1991. Le « *In vitro fertilisation act* » avait été introduit à l'origine pour réguler la recherche en l'orientant sur l'amélioration des techniques de fécondation *in vitro*. La recherche était autorisée jusqu'au quatorzième jour du développement embryonnaire. Après cette limite, l'embryon devait être détruit, un embryon ayant fait l'objet de recherches ne pouvant être implanté par la suite.

- Amendements sur le transfert nucléaire introduits par la loi du 1^{er} avril 2005

Les recherches sur les cellules souches embryonnaires sont autorisées sous contrôle très strict. Les mêmes règles que celles appliquées pour la recherche embryonnaire s'appliquent aux recherches sur les cellules souches embryonnaires. Le transfert nucléaire de cellules somatiques est autorisé. Tous les projets de recherche doivent être autorisés par le Comité d'Éthique.

Don d'ovocytes pour la recherche : jusqu'à la loi de 2005, la majorité des recherches était effectuée à partir d'ovocytes surnuméraires issus de la procréation médicalement assistée*. Les couples doivent donner leur consentement. S'il s'agit d'embryons conçus avec les gamètes d'un tiers, ce dernier doit aussi donner son consentement. Désormais, le don de cellules somatiques, destinées à la réalisation d'un transfert nucléaire, doit faire l'objet d'un consentement.

Le contrôle éthique des recherches : les principes du « Act on Ethical Review of Research involving humans » du 1^{er} janvier 2004 régissant les recherches biomédicales s'appliquent à la recherche sur l'embryon.

Les recherches ne sont autorisées que si elles ne portent pas atteinte à la dignité humaine. La loi demande qu'avant chaque recherche, soit effectuée une étude

bénéfice/risque. Le projet peut être refusé si le même résultat peut être atteint par d'autres moyens estimés moins risqués ou moins dangereux.

Le clonage reproductif est explicitement interdit.

1-2-2) En Amérique du Nord

a) Le Canada

Le Canada par la loi du 4 mars 2004 concernant la procréation médicalement assistée et la recherche connexe, a autorisé les recherches sur les cellules souches à partir d'embryons humains ainsi que le clonage dit « thérapeutique ».

b) Les Etats - Unis

La situation aux Etats-Unis est assez confuse. La législation fédérale porte sur les financements de la recherche et non sur les finalités de la recherche en elle-même : les recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires existantes sont autorisées mais aucun financement public ne peut être alloué à la fabrication de nouvelles lignées.

Par ailleurs, la recherche financée sur des fonds privés n'est pas réglementée. Aucune loi fédérale ne prohibe explicitement le clonage thérapeutique, ni même le clonage reproductif. Un doute persiste donc sur les fondements juridiques d'un éventuel procès pour clonage reproductif. Les lobbies traditionalistes religieux « *pro-life* », très influents aux Etats-Unis, considèrent du reste que le clonage reproductif serait plus acceptable en ce qu'il ferait naître un être humain, contrairement au clonage non-reproductif qui supprime un être humain potentiel. En opposition totale avec ces lobbies, plusieurs Etats commencent à financer les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le transfert nucléaire à finalités thérapeutiques, dont la Californie qui a débloqué 3 milliards de dollars, sous l'influence de lobbies puissants qui interviennent pour infléchir les politiques de recherche au niveau des Etats.

1-2-3) En Asie

Au Japon, en Chine, en Corée du Sud et à Singapour, les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage à finalité thérapeutique sont légaux. Singapour a explicitement posé une restriction qui oblige la destruction de l'embryon issu de transfert nucléaire après quatorze jours.

a) Le Japon

Au Japon, le gouvernement n'interdit pas explicitement le clonage « thérapeutique », mais des instructions gouvernementales le déconseillent fortement. Les recherches sur les cellules souches embryonnaires sont autorisées dans certains centres mandatés par le *Council for Science and Technology Policy* (CSTP) qui donne son aval

pour le début du programme de recherches et peut décider de l'interrompre à tout moment. L'Université de Kyoto a obtenu toutes les autorisations nécessaires pour entreprendre la dérivation de nouvelles lignées de cellules souches à partir d'embryons humains. Le *Stem Cell Research Center* de l'Université de Kyoto est actuellement le seul centre autorisé au Japon ayant vocation à produire et à fournir des lignées cellulaires embryonnaires humaines à l'ensemble des laboratoires japonais.

b) La Chine

En droit interne chinois, il n'existe pas d'autre législation relative aux cellules souches que la loi sur les brevets - Loi relative à la propriété industrielle promulguée le 12 mars 1984 - et le « Guide d'Examen »¹⁷¹.

L'article 5 de la loi sur les brevets dispose que « *les inventions contraires aux lois, à l'ordre public et aux bonnes mœurs ne sont pas brevetables* ». Cet article constitue la base juridique pour le « Guide d'examen » portant sur la non brevetabilité des inventions liées au clonage reproductif. En vertu de ce nouveau Guide, toutes les inventions biotechnologiques dont l'application commerciale serait contraire à l'ordre public et aux bonnes mœurs, relèvent du champ d'application de l'article 5 de la loi sur les brevets y compris :

- le procédé du clonage des êtres humains et le clone,
- le procédé de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain,
- les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales.

En vertu de ces articles, le clonage reproductif tout comme ses procédés ne sont pas brevetables. **Les expériences sur le clonage reproductif sont interdites.**

Cependant, **le Guide ne se prononce pas sur les inventions portant sur le clonage thérapeutique.** Selon l'article 25 de la même loi sur les brevets, les diagnostics et les thérapies ne sont pas brevetables. A ce titre, les procédés portant sur le clonage thérapeutique pourraient ne pas être brevetables. Mais les produits primaires comme les tissus et les organes le sont-ils ? La loi sur les brevets et le Guide ne répondent pas à cette question. On peut estimer que le gouvernement chinois autorise les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage non reproductif sous certaines conditions, notamment celle que ces recherches et ces opérations ne portent pas atteinte à l'identité génétique germinale de l'être humain ou ne constituent pas des utilisations d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales.

Au plan international, la Chine qui a ratifié le Pacte des Nations Unies sur les droits économiques, sociaux et culturels, s'est engagée solennellement à ne pas approuver, ne pas soutenir, ne pas autoriser et ne pas accepter des expériences de clonage reproductif. Les sanctions pénales et administratives restent à définir.

¹⁷¹ M. Delmas-Marty (Dir.), « Clonage humain droit et sociétés études franco-chinoises, Société de législation comparée » vol 2, comparaison avec Zang Naighen, Société de Législation Comparée

Un certain nombre de pays aux législations libérales autorisent les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le transfert nucléaire. Il s'agit du Royaume-Uni, de la Belgique, de la Suède, du Canada, des Etats-Unis, du Japon, de la Chine, de Singapour ou encore de la Corée du Sud.

Les différents dispositifs législatifs élaborés par ces pays reposent généralement sur l'argument des finalités thérapeutiques de telles recherches pour les rendre éthiquement acceptables. Elles conditionnent aussi leur ouverture en vertu de procédures de contrôle strictes menées par une autorité nationale spécifique.

2) Les pays qui interdisent toute recherche

Les pays qui interdisent toute recherche, garantissent une protection stricte à l'embryon tout en préconisant, selon les termes de Bartha Knoppers¹⁷², « *une intervention gouvernementale proactive* ». Ils ont une attitude très critique à l'égard des découvertes scientifiques exprimant ouvertement leurs craintes quant à l'instrumentalisation et à la commercialisation de la vie humaine.

¹⁷² Audition du 10 mai 2006: Bartha Knoppers est Professeure de droit public au Canada, spécialiste en droit comparé et en droit de la bioéthique. Elle a mené une étude de droit comparé sur une cinquantaine de pays.

Aujourd'hui, en Europe, certains pays refusent d'autoriser, non seulement le transfert nucléaire, mais également les recherches sur les embryons surnuméraires.

C'est le cas de l'Italie, de l'Allemagne¹⁷³, de l'Autriche, de la Pologne et de la Norvège.

2-1 - Fondements de l'interdiction

En Italie, les fondements de ce refus sont essentiellement d'origine religieuse. La religion catholique et la présence de l'Etat du Vatican exercent une influence réelle sur la société civile et la classe politique.

En Allemagne, si cette interdiction recourt certainement à des justifications religieuses, le poids de l'histoire contemporaine est primordial. Les dérives eugénistes de la Seconde Guerre Mondiale dictent une attitude de grande prudence aux dirigeants allemands. En l'absence de justification expresse et irréfutable de la nécessité de telles recherches, les risques restent disproportionnés par rapport aux enjeux.

La définition de l'embryon vient justifier la position des Allemands et des Italiens : ils considèrent qu'il est une personne dès la fusion des deux gamètes. Les Allemands apportent une nuance : ils distinguent l'embryon de l'œuf tout juste fécondé (un jour), susceptible d'être conservé.

Le comité d'éthique allemand¹⁷⁴, malgré sa division en trois groupes d'opinion différente, considère qu'en l'état actuel des connaissances il ne faut pas autoriser le clonage thérapeutique. Parmi d'autres, on peut citer les arguments revendiqués de : l'inefficience et l'imperfection de la méthode, l'incertitude de compatibilité immunologique, les risques d'instrumentalisation des femmes et de la consommation d'embryons et d'ovocytes ou encore l'existence d'autres techniques à explorer¹⁷⁵.

Si la Constitution allemande garantit la liberté de la recherche, celle-ci est limitée par le principe de la dignité humaine étendue à l'embryon. En tout état de cause, le seul espoir thérapeutique ne peut légitimer une telle méthode de consommation des embryons, d'autant que les possibilités alternatives n'ont pas été suffisamment étudiées. Le comité allemand considère par ailleurs, que le transfert nucléaire peut conduire au clonage reproductif.

L'Italie et l'Allemagne interdisent le clonage thérapeutique ainsi que la production de lignées de cellules souches dérivées d'embryons surnuméraires issus de

¹⁷³ L'Allemagne autorise cependant l'importation de lignées de cellules souches embryonnaires.

¹⁷⁴ Audition du 27 avril 2006 : Spiros Simitis est Professeur de droit à l'Université de Francfort et ancien président du comité d'éthique allemand.

¹⁷⁵ Avis du Comité d'Éthique Allemand, « *Le clonage aux fins de reproduction et le clonage à des fins de recherche biomédicale* », 2005

fécondations *in vitro* sous peine de sanctions pénales (jusqu'à trois ans d'emprisonnement en Allemagne, doublés d'une amende financière).

Ils admettent que la recherche clinique sur l'embryon soit pratiquée, mais uniquement à des fins thérapeutiques et diagnostiques pour garantir la santé et le développement de l'embryon concerné.

2-2 - Les dispositifs législatifs qui en découlent

En Italie, une loi de mars 2004 sur la fécondation assistée autorise seulement le prélèvement de cellules souches à partir de fœtus issus d'avortements légaux. Une proposition de loi vise actuellement à accroître le financement des recherches sur les cellules souches adultes.

En Allemagne, la loi fédérale du 13 décembre 1990 sanctionne « toute personne qui utilise un embryon dans un autre but que celui d'assurer sa survie ». La loi adoptée début 2002, bien qu'elle conserve l'interdiction de créer des cellules souches sur son propre territoire, autorise explicitement l'importation de cellules souches pour des projets d'envergure lorsque aucune méthode de recherche d'efficacité équivalente ne peut être utilisée. Récemment, et après avoir obtenu l'accord du Comité d'éthique, les autorités allemandes ont autorisé un chercheur à importer des cellules souches embryonnaires conformément à cette loi.

*Pour des motifs religieux et historiques l'Italie et l'Allemagne interdisent toute recherche sur les embryons et a fortiori, le clonage thérapeutique.
L'embryon est considéré comme une « personne humaine » dès la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde.
En Allemagne, depuis 2002, les scientifiques peuvent avoir la possibilité d'importer des cellules souches embryonnaires.*

3) Les pays à politique intermédiaire

Bartha Knoppers¹⁷⁶ considère que certains pays sont encore dans une situation intermédiaire : ils autorisent un grand nombre de types de recherches tout en assurant un contrôle exigeant. Ils refusent le clonage à finalité thérapeutique ou scientifique à titre permanent ou dans le cadre d'un moratoire. En général, l'objectif

¹⁷⁶ Audition du 10 mai 2006: Bartha Knoppers est Professeure de droit public au Canada, spécialiste en droit comparé et en droit de la bioéthique. Elle a mené une étude de droit comparé sur une cinquantaine de pays.

de ces politiques est d'assurer la mise en place de mécanismes efficaces pour autoriser les recherches, tout en les contrôlant et en les sécurisant.

3-1 - En Amérique du Sud

Les pays d'Amérique latine, très influencés par les doctrines chrétiennes fondamentalistes, sont souvent hostiles à la recherche sur l'embryon. Parmi les pays qui se situent dans une catégorie intermédiaire, on peut citer le Brésil qui par une loi du 24 novembre 2005, a autorisé l'utilisation de cellules souches embryonnaires congelées depuis au moins trois ans. Le clonage, qu'il soit à finalité reproductive ou thérapeutique, est interdit et puni de trois ans d'emprisonnement.

3-2 - En Océanie

L'Australie, qui autorise les recherches sur les cellules souches embryonnaires, fait partie des pays à avoir posé un moratoire d'interdiction sur le clonage à visée thérapeutique. Valable jusqu'à fin 2006, la question de sa reconduite sera posée à la représentation nationale.

3-3 - En Europe

Un certain nombre de pays européens autorisent les recherches sur les embryons surnuméraires et les cellules souches embryonnaires : la France et son dispositif dérogatoire de cinq ans (Annexe 1 - page 167), le Danemark, la Grèce, la Finlande, l'Estonie, la Lettonie, la Slovaquie ainsi que la Suisse. Les finalités et les critères d'autorisation correspondent à ceux qui sont décrits ci-dessus dans les pays qui autorisent les recherches sur les cellules souches embryonnaires.

- **Le cas particulier des Pays-Bas**

Les Pays-Bas ont choisi le recours au moratoire pour le clonage non reproductif et ont adopté une position originale par rapport à la Convention d'Oviedo (page 149). D'une part, les Pays Bas autorisent les recherches sur les embryons surnuméraires de moins de quatorze jours. D'autre part, depuis une loi du 1^{er} septembre 2002, dans le cadre d'un moratoire de cinq ans, ce pays interdit toute création d'embryons à fin de recherche dont le clonage à visée thérapeutique. Si, à l'issue de ce délai (en 2007), il est démontré que certaines recherches ne peuvent pas être menées autrement (stérilité, assistance médicale à la procréation, maladies héréditaires ou génétiques, transplantation), l'interdiction sera levée. L'originalité du moratoire tient à ce que les conditions d'autorisation et d'encadrement du transfert nucléaire sont d'ores et déjà définies dans les textes sans qu'il soit prévu de les soumettre à nouveau à la représentation nationale. Les conditions relatives à la recherche sur l'embryon concernent le consentement du couple géniteur et l'approbation du protocole par un

comité national qui s'assure que les recherches concernent la production de connaissances susceptibles de donner lieu à des progrès médicaux et qu'il n'existe pas de méthode alternative.

Pays-Bas

Loi du 1^{er} septembre 2002 relative à l'utilisation des gamètes et des embryons

La loi interdit la création d'embryons aux fins de recherche. Toutefois, elle anticipe l'évolution de la législation et régleme déjà les limites et conditions de la recherche scientifique sur le transfert nucléaire, interdit dans le cadre d'un moratoire de cinq ans.

Les Pays-Bas ont émis une déclaration interprétative relative au Protocole additionnel à la Convention portant interdiction du clonage d'êtres humains qui proclame dans son article 1 « *est interdite toute intervention ayant pour but de créer un être humain génétiquement identique à un autre être humain vivant ou mort* ». Selon les Pays-Bas, l'interdiction du clonage à finalité thérapeutique qui consiste à créer des embryons par clonage comme sources de cellules, ne vaut que pour les pays qui considèrent l'embryon comme un être humain. Or, les Pays-Bas ont déclaré qu'ils interprètent « *le terme être humain comme se référant exclusivement à un individu humain, c'est-à-dire à un être humain qui est né* » de manière à laisser ouverte la voie au clonage.

La loi anticipe une éventuelle autorisation du clonage thérapeutique à l'issue d'un moratoire de 5 ans valable jusqu'en 2007. Cette interdiction ne s'appliquera plus si la recherche est raisonnable, capable de conduire à des nouvelles connaissances dans le domaine de la stérilité, des techniques de procréation médicalement assistée*, des maladies héréditaires ou congénitales et de la transplantation et si elle ne peut être menée que sur des embryons spécifiquement créés à cet effet. Les recherches doivent avoir pour objectif d'ouvrir de nouvelles perspectives en médecine.

Il est interdit de permettre le développement d'un embryon en dehors du corps humain au delà de 14 jours.

Une recherche sur l'embryon ne peut être entreprise que si le protocole de recherche a été accepté par un comité central pour la recherche portant sur des sujets humains institué dans le cadre de la loi sur la recherche médicale. Le protocole doit mentionner les modalités de la stimulation ovarienne, la méthode d'obtention des gamètes, la procédure de fécondation, le mode de conservation des gamètes ou embryons et la description de la recherche. Le comité ne peut délivrer un avis favorable que s'il peut être raisonnablement supposé : que la recherche conduira à de nouvelles connaissances en médecine, qu'il n'y a pas d'alternative d'efficacité comparable, que la recherche est conforme aux standards méthodologiques, et qu'elle

est conduite sous la direction d'un expert. Le comité central doit remettre un rapport annuel au ministère compétent relatif à l'application de la loi prenant particulièrement en considération les nouveaux développements relatifs à l'utilisation des gamètes et des embryons. Le ministre doit envoyer ce rapport au Parlement.

La loi exige le consentement écrit du couple, après une information détaillée et un délai de réflexion.

Sont interdits : le clonage reproductif, la modification du patrimoine génétique germinal, la création d'hybrides et de chimères.

Les pays intermédiaires interdisent le clonage thérapeutique et autorisent les recherches sur les cellules souches embryonnaires dans un cadre très strict. Il s'agit du Brésil, de l'Australie, de la France, du Danemark, de la Grèce, de la Finlande, de l'Estonie, de la Lettonie, de la Slovaquie, de la Suisse et des Pays-Bas.

4) Les pays qui prévoient à court terme une évolution de leur législation

Actuellement, deux pays européens envisagent une évolution de leur législation : l'Espagne et le Portugal. Cette évolution est intéressante en ce qu'elle concerne deux pays latins, de culture catholique et donc traditionnellement enclins à une très grande protection de l'embryon. Des évolutions sociétales sont en cours. Les études menées sur l'opinion publique espagnole démontrent qu'elle est favorable aux

recherches embryonnaires. On observe de plus en plus un décalage entre la position officielle de l'Église catholique et les opinions exprimées par les membres de la communauté des croyants. Ainsi, le concept de « vie humaine » a évolué¹⁷⁷.

4-1 - La recherche sur les embryons surnuméraires*

En Espagne, l'ancien gouvernement de José Maria Aznar avait interdit les recherches sur les embryons surnuméraires conservés après 2003. La loi du 6 mai 2005 supprime cette disposition.

Au Portugal, quatre projets de loi sont actuellement étudiés : ils pourraient conduire dès 2006 à une nouvelle législation autorisant les recherches sur les embryons surnuméraires.

Cette évolution envisagée de la législation portugaise s'appuie sur les dernières prises de position du *Conselho Nacional de Etica para as Ciências da Vida (CNECV)* constitué en 1990 et présidé par Paula Martinho da Silva¹⁷⁸.

Selon le comité d'éthique, la constitution de lignées de cellules souches à partir des produits biologiques de l'avortement ne soulève pas de problèmes éthiques. En revanche, pour ce qui est des recherches sur les cellules souches provenant d'embryons surnuméraires, après avoir mesuré l'ensemble des arguments éthiques, le CNECV n'a pas pris position. Pour ce qui est des cellules souches provenant d'embryons spécialement créés pour la recherche scientifique, il condamne cette pratique et, considérant le cas du Royaume-Uni, ajoute que les scientifiques portugais ne disposent pas des connaissances suffisantes pour en justifier l'autorisation. Enfin, pour ce qui est des cellules souches provenant d'embryons obtenus par transfert nucléaire, le CNECV ne se prononce pas et prévoit de publier prochainement un autre rapport sur la question du clonage. Il a précisé cependant que le transfert nucléaire, qu'il désigne par le terme de « *clonage somatique à des fins thérapeutiques* », est encore très expérimental et que ses applications restent hypothétiques.

Les positions du CNECV sont assez ouvertes et révèlent que ce pays est attentif aux progrès envisagés : ils conditionnent les décisions qui pourront être prises.

La stabilité de l'actuel Gouvernement portugais, appuyé par une large majorité parlementaire, laisse entrevoir, à court terme, des ouvertures dans le sens suggéré par la position du comité d'éthique.

4-2 - Le transfert nucléaire

¹⁷⁷ Audition du 16 mai 2006 : Francisco Gracia est Directeur de l'Institut de Santé Carlos III ; Augustin Zapata est Directeur du Département de Recherche en thérapie Cellulaire ; Carlos Romeo Casabona est Chef du département de droit pénal à l'Université du Pais Vasco et Directeur du département universitaire de la Fondation BBVA

¹⁷⁸ Mme Martinho da Silva a été nommée récemment membre du Groupe européen d'éthique (GEE)

La question de l'autorisation du transfert nucléaire se pose également dans les deux pays que sont l'Espagne et le Portugal. Un projet est en cours en Espagne et des voix s'élèvent parmi la communauté scientifique portugaise pour que leur pays fasse de même. L'article 34 de l'avant projet de loi, qui reprend les termes de l'article 18 de la Convention d'Oviedo (page 149), tout en interdisant expressément la constitution d'embryons à des fins de recherches, autorise le transfert nucléaire.

Dans les deux pays, le fondement de l'autorisation du transfert nucléaire se trouverait dans la distinction de nature entre un embryon issu de deux gamètes et l'embryon issu du transfert nucléaire.

Cette distinction apparaît aux autorités espagnoles comme un moyen de dépasser les interdits religieux et de rester cohérentes avec la Convention d'Oviedo¹⁷⁹, elle pose en effet l'interdiction de créer des embryons pour la recherche, et avec le protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains, qu'elles ont ratifiés. L'Espagne expose que le protocole additionnel laisse aux Etats le soin de déterminer si le produit immédiat d'un transfert nucléaire, quel que soit le but recherché, est ou non un être humain au sens ou l'entend le Protocole. Cela signifie que le recours à cette technique à des fins non reproductives ne tomberait pas sous l'interdiction de créer un être humain génétiquement identique à un autre être humain. La question serait considérée comme relevant de la subsidiarité.

Certains pays sont en train de faire évoluer leur législation : il est difficile de présager des décisions finales. Il semble néanmoins que l'Espagne et le Portugal soient très attentifs aux progrès scientifiques qui leur permettraient de légitimer l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires et le transfert nucléaire.

Tableau 5

Recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires État des lieux des législations dans le monde

¹⁷⁹ Audition du 16 mai 2006 : Francisco Gracia est Directeur de l'Institut de Santé Carlos III ; Augustin Zapata est Directeur du Département de Recherche en thérapie Cellulaire ; Carlos Romeo Casabona est Chef du département de droit pénal à l'Université du Pais Vasco et Directeur du département universitaire de la Fondation BBVA

Recherche sur des lignées de cellules souches humaines créées à partir
d'embryons surnuméraires issus de la fécondation in vitro

Recherche autorisée

Clonage autorisé

Recherche autorisée

*Clonage interdit**

Recherche limitée

Etats-Unis (avec fonds non fédéraux)

Chine

Inde

Israël

Singapour

Corée du Sud

Royaume-Uni

Suède

Belgique

Australie

Brésil

Canada

France (dispositif dérogatoire)

Japon

Suisse

Taiïwan

Etats-Unis (avec fonds fédéraux)**

Allemagne (seulement sur les cellules souches embryonnaires importées,
dispositif dérogatoire)

* Les dispositions législatives sont plus ou moins restrictives selon les pays.

** Des recherches sont néanmoins possibles sur des lignées de cellules souches dérivées avant
août 2001.

CHAPITRE II - INSTRUMENTS INTERNATIONAUX : UN CONSENSUS INTROUVABLE

Au niveau international, l'attention des différentes organisations ne porte pas tant sur l'utilisation des cellules souches adultes que sur les recherches sur l'embryon, l'utilisation des cellules souches embryonnaires et sur la question du clonage.

Diverses organisations internationales se sont senties interpellées dans leurs missions et ont produits différentes déclarations en matière de bioéthique.

Au cours de ces dernières années, il est apparu particulièrement difficile de trouver une position universelle traductible en un dispositif contraignant en matière de recherches sur l'embryon ou de clonage. Même sur des sujets apparemment consensuels comme le clonage à visée reproductive, les négociations n'ont pu aboutir. Les organisations internationales ont alors produit des instruments juridiques non contraignants, se cantonnant aux déclarations d'intention (OMS, UNESCO, ONU). C'est au niveau européen que l'on trouve les processus les plus finalisés avec, par exemple, la convention de biomédecine du Conseil de l'Europe.

1) Absence de normes universelles et contraignantes relatives à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

En général, au niveau international, les débats se focalisent sur la seule question du clonage à visée reproductive. Or, même sur ce sujet, aucun consensus n'a pu être trouvé : les textes produits ont une portée strictement déclarative. Ces difficultés réelles illustrent la complexité des questions posées : l'initiative franco-allemande relative à l'interdiction du clonage reproductif devant l'ONU en est une démonstration.

1-1- Des débats focalisés sur le clonage à finalité reproductive

La naissance de la brebis *Dolly* le 5 juillet 1996, premier mammifère cloné créé par transfert d'une cellule adulte dans un ovocyte énucléé, a, dans un premier temps, focalisé les débats internationaux sur le clonage à finalité reproductive. Chacun redoutait de voir appliquer cette nouvelle technique à la reproduction humaine.

Ainsi, au niveau international, **l'Organisation mondiale de la santé (OMS)** a adopté une résolution en 1997, affirmant que « *l'utilisation du clonage pour reproduire des êtres humains n'est pas acceptable sur le plan éthique* ». Puis, entérinée par la cinquante-troisième Assemblée générale des Nations Unies le 9 décembre 1998, l'interdiction du clonage reproductif a été posée par la **Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme**, adoptée le 11 novembre 1997 par la Conférence générale de l'UNESCO.

A l'échelle européenne, le Conseil de l'Europe a adopté le 6 novembre 1997, le premier texte juridique contraignant avec le **protocole additionnel à la Convention d'Oviedo** portant interdiction du clonage des êtres humains. Plus récemment, la **Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne**, proclamée au Conseil de l'Union européenne de Nice le 7 décembre 2000, s'est également prononcée en faveur de l'interdiction du clonage reproductif des êtres humains.

1-2- L'initiative franco-allemande devant l'ONU avortée et la Déclaration internationale portant interdiction du clonage humain

La nécessité de disposer d'un texte contraignant de portée universelle est à l'origine de l'initiative franco-allemande. Celle-ci a été menée devant la sixième commission de l'ONU à compter de 2001 et devait initialement aboutir à une convention visant à interdire le clonage à finalité reproductive. Elle a finalement abouti, en mars 2005, à l'adoption d'une déclaration des Nations Unies sur le clonage des êtres humains, déjà remise en cause alors qu'à peine adoptée.

Le consensus de départ relatif à l'interdiction du clonage à visée reproductive n'a pu échapper à la bipolarisation des débats entre les tenants d'un interdit absolu de toute forme de clonage - à finalité reproductive comme à finalité de recherche ou thérapeutique - et ceux qui souhaitaient un moratoire sur le clonage dit thérapeutique ou l'ouverture d'un débat permettant de l'encadrer.

Le texte de l'Assemblée générale des Nations Unies, sur lequel la France s'est abstenue, est certes valable pour l'ensemble des Etats compte tenu de la diversité d'interprétations dont il est susceptible, mais constitue un échec par rapport aux préoccupations initialement exprimées par l'initiative franco-allemande. Il se révèle d'une certaine façon contre-productif au plan politique, dans la mesure où il ne permet pas de faire passer un message fort et non ambigu sur le clonage à visée reproductive : si tous les types de clonage sont interdits c'est « *dans la mesure où ils seraient incompatibles avec la dignité humaine et la protection de la vie humaine* ». L'interdiction de principe se trouve ainsi assortie d'une condition, y compris lorsqu'il s'agit du clonage à finalité reproductive. Et de même que le critère de compatibilité avec la dignité humaine, la notion de protection de la vie humaine est ambiguë

d'autant qu'elle devient un principe en soi, posé comme une limite aux applications des sciences de la vie.

Les Etats ayant voté contre le texte - la Chine, le Japon, Singapour, la Corée du Sud et la Grande Bretagne, pays qui autorisent tous la recherche sur l'embryon, la création de lignées de cellules souches embryonnaires et le transfert nucléaire - ont immédiatement fait savoir que ce texte n'avait aucune portée effective à leurs yeux. Une « *déclaration* » n'étant pas contraignante, elle ne ferait pas obstacle à l'autorisation de recherches sur le clonage à visée thérapeutique.

2) La Convention de biomédecine du Conseil de l'Europe et son protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains

Le **Conseil de l'Europe** a été la première instance à proposer des instruments juridiques contraignants relatifs à la recherche sur l'embryon et au clonage d'êtres humains.

2-1- La Convention de biomédecine dite « Convention d'Oviedo »

La Convention de biomédecine, adoptée le 19 novembre 1996 et ouverte à la signature le 4 avril 1997, a été signée par trente-trois Etats membres et ratifiée par dix-neuf d'entre eux. La France l'a signée dès l'ouverture, mais ne l'a toujours pas ratifiée pour des raisons de calendrier législatif (révision des lois de bioéthique de 1994).

2-1-1) L'article 18-1 autorise, sous conditions, la recherche sur l'embryon et la constitution de lignée de cellules souches

Article 18 relatif aux recherches 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 aux fins de recherche est interdite."

Cet article, disposition clé de la convention, a été adopté après des négociations difficiles puisqu'il touche, en filigrane, au statut de l'embryon. La rédaction finale se garde d'ailleurs de prendre partie sur la légitimité des recherches sur l'embryon ou sur la définition de son statut.

Le statut de l'embryon a opposé les deux tendances habituelles qui se réfèrent, soit à l'humanité de l'embryon dès la fusion cellulaire, soit à la distinction embryologique fondée sur le seuil du quatorzième jour après la conception.

Ce sont des débats et des arguments de même nature qui, actuellement, conduisent chaque Etat membre à permettre ou interdire la recherche sur l'embryon et les cellules souches.

Le statut de l'embryon est laissé à l'appréciation des Etats membres : la jurisprudence de la Cour européenne des Droits de l'Homme s'est elle-même refusée à trancher le débat. La Cour, interrogée sur l'application de l'infraction d'homicide dans une affaire d'erreur médicale ayant entraîné la perte d'un fœtus, a considéré qu'elle ne pouvait prendre une décision dans la mesure où il ne lui revenait pas de dire si le fœtus était une personne. Selon elle, une telle qualification relève du droit interne de chaque Etat (CEDH/Gde.Ch./8 juillet 2004 n°539 24/00/VO c/France).

Par une rédaction conciliant le consensus sur les principes et une marge d'appréciation pour les Etats, la convention autorise, sous réserve de garanties de protection suffisamment précises, la recherche sur les embryons surnuméraires congelés à l'issue d'une démarche d'Assistance médicale à la procréation*. Elle n'interdit ni la dérivation de lignées de cellules souches à partir de ces embryons, ni les recherches permettant d'améliorer les techniques d'assistance à la procréation.

Ces autorisations sont bien sûr soumises au consentement explicite des couples géniteurs comme aux conditions scientifiques et éthiques exigibles pour toute recherche biomédicale.

2-1-2) L'article 18.2 interdit la constitution d'embryons à fin de recherche

Le contenu et la portée précise de cet interdit peuvent être discutés. Pour certains, il s'étendrait à la création d'embryons par transfert nucléaire. Pour d'autres, la notion d'embryon mentionnée dans cet article ne viserait que l'embryon issu de la fusion de deux gamètes. Les tenants de cette dernière position font valoir le contexte de l'adoption du texte¹⁸⁰. La convention a été élaborée et négociée bien avant la naissance de la brebis Dolly, c'est-à-dire avant que les questions du clonage reproductif et du transfert nucléaire ne monopolisent les débats.

De fait, du point de vue de l'application du droit des traités (Traité de Vienne), un Etat pourrait déclarer ne pas être tenu par les dispositions d'un texte conventionnel dont le contenu n'était pas explicite à l'époque de son adoption. A cet égard, on peut observer que l'Espagne, qui a ratifié la convention dès 1997 sans émettre de réserve sur l'article 18, débat actuellement de la possibilité de permettre le transfert nucléaire sans considérer que cela puisse remettre en cause son adhésion à la convention. Il n'est pas exclu qu'une telle position soit adoptée à l'avenir par d'autres Etats membres. Ils pourraient souhaiter adhérer aux principes de protection de l'embryon *in vitro*, tout en conservant, à moyen terme, la possibilité de débattre sur le transfert nucléaire (situation du Portugal par exemple).

2-2 - Le protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains

¹⁸⁰ Audition du 6 avril 2006 : Laurence Lwoff est administratrice adjointe au département de bioéthique du Conseil de l'Europe.

Ce protocole, élaboré dans l'urgence de « *l'après Dolly* », a été adopté le 6 novembre 1997 et a été ouvert à la signature le 12 janvier 1998. A ce jour, trente Etats l'ont signé, dont la France, et quinze l'ont ratifié.

Les termes de l'article 1^{er} du protocole selon lesquels : « *Est interdite, toute intervention ayant pour but de créer un être humain génétiquement identique à un autre être humain vivant ou mort* » laissent une marge d'appréciation importante aux Etats. Celle-ci résulte de la volonté des négociateurs d'aboutir à un compromis et de dépasser l'opposition entre partisans d'une interdiction du clonage à finalité thérapeutique et partisan d'une interdiction limitée au clonage reproductif.

Le rapport explicatif annexé au protocole mentionne explicitement cette marge d'interprétation. Ainsi, les Pays Bas ont-ils, à l'occasion de leur signature du protocole, déclaré qu'ils n'interprétaient les termes « *être humain* » que comme s'appliquant à une personne née.

2-3 - La France souhaite ratifier la Convention de biomédecine et son protocole additionnel relatif au clonage

En février 2003, à l'occasion du vingtième anniversaire du Comité consultatif national d'éthique, le Président de la République a affirmé sa volonté de ratifier la Convention d'Oviedo que la France a signé dès l'ouverture des procédures d'adhésion. Cette volonté s'étendait au protocole additionnel portant interdiction du clonage d'êtres humains, également signé par la France dès son ouverture à la signature des Etats, lors d'une cérémonie symboliquement organisée à Paris en janvier 1998. Depuis lors, cette volonté a été réaffirmée par deux ministres de la santé successifs, Monsieur Jean-François Mattéi et Monsieur Philippe Douste-Blazy, à l'occasion des débats parlementaires ayant abouti à la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Alors même qu'un projet de loi de ratification avait été déposé sur le bureau du Sénat dès juillet 1998, la ratification n'a pu avoir lieu : la France souhaitait préalablement achever ses travaux de révision de la loi de bioéthique de 1994. Par ailleurs, pour des raisons procédurales, il n'était pas possible de procéder à l'approbation de la convention par voie d'amendement à la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, une loi de ratification se devant de répondre à des critères formels spécifiques¹⁸¹.

Compte tenu du dispositif législatif adopté en 2004, la France est actuellement en situation de ratifier la convention sans réserve importante. La seule réserve nécessaire porte sur l'extension dans la loi française du champ des donneurs de moelle osseuse. Celle-ci se justifie tant au plan médical qu'éthique (voir encadré). On peut penser qu'une ratification par la France du seul texte international contraignant, à l'élaboration duquel elle a largement contribué, aurait sans nul doute un impact fort.

¹⁸¹ En principe une loi d'habilitation autorisant la ratification ou l'approbation d'un traité ou d'un accord international ne comporte qu'un seul article. En effet, les lois visées par l'article 53 de la Constitution n'ont de caractère législatif qu'au sens formel mais non au sens matériel car elles ne constituent qu'une autorisation solennelle donnée à l'exécutif (le Président de la République), seul compétent pour négocier et ratifier des accords internationaux.

Cependant, au regard des évolutions scientifiques actuelles et des demandes de libéralisation de la recherche française sur les cellules embryonnaires et le clonage à finalité thérapeutique, un certain nombre de voix s'élève pour souligner une éventuelle incompatibilité entre l'interdiction de la constitution d'embryons à fin de recherche figurant à l'article 18.2 de la convention et une évolution de la loi française sur ce point. Conformément aux interprétations possibles, ci avant exposées, tant du texte de la Convention que de celui de son protocole additionnel, à l'occasion de sa ratification, la France devra indiquer son interprétation de l'article 18.2 de la convention et sur son intention de ne pas clore prématurément le débat sur le transfert nucléaire¹⁸². Une telle position, sans brusquer les Etats hostiles au transfert nucléaire, devrait avoir le mérite de laisser ouvert le débat pour ceux qui continuent à s'interroger et qui s'inquiètent des modalités d'encadrement qu'exige cette technique.

La ratification de la Convention, permettant la ratification de son protocole additionnel relatif à l'interdiction du clonage des êtres humains, s'inscrirait dans le cadre des initiatives prévues à l'article 22 de la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, initiatives que doit prendre le gouvernement pour élaborer, au niveau international, une législation réprimant le clonage reproductif.

L'article 20 de la convention d'Oviedo : protection des personnes qui n'ont pas la capacité de consentir au prélèvement d'organe

Une réserve est nécessaire au regard de l'extension du champ des donneurs vivants de moelle osseuse réalisée dans la loi du 6 août 2004.

L'article 20 de la convention, qui limite les possibilités de prélèvements de moelle osseuse sur une personne n'ayant pas la faculté de donner elle-même son consentement (mineur ou majeur protégé) au seul bénéficiaire de ses frères et sœurs, nécessite aujourd'hui une réserve de la France.

En effet, si la rédaction de l'article 20 de la convention répondait aux exigences du législateur de 1994, la loi du 6 août 2004 est aujourd'hui moins restrictive. Elle étend la possibilité du don à d'autres niveaux de parentèle en autorisant le prélèvement sur un mineur ou sur certaines catégories de majeurs protégés par la loi (personnes sous curatelle ou sous sauvegarde de justice dès lors que ces majeurs sont reconnus par le juge comme aptes à donner leur consentement, au bénéficiaire non seulement des frères et sœurs mais également au bénéficiaire des cousins ou cousines, des oncles ou tantes, des neveux ou nièces). Cette extension de la possibilité de prélèvement n'est en revanche pas prévue pour les personnes majeures sous tutelle, c'est à dire celles dont la faculté à consentir à un tel acte est la plus réduite.

Pour réaliser cette extension du champ des donneurs, le législateur français a pris en

¹⁸² Audition du 6 avril 2006 : Laurence Lwoff est administratrice adjointe au département de bioéthique du Conseil de l'Europe.

compte deux types d'arguments :

- D'un point de vue médical d'abord, il conviendra de rappeler que pour le donneur le prélèvement de moelle osseuse est relativement bénin et sans complexité technique. Pour le receveur, en revanche, le bénéfice est incontestable, car il s'agit de personnes atteintes de pathologies très graves et pour lesquelles la greffe est la seule solution thérapeutique. De plus, la greffe peut être réalisée dans des conditions de compatibilité tissulaire optimisées par l'élargissement du cercle familial.

- Sur le plan éthique, cette extension ne touchera que des cas exceptionnels et des situations tout aussi exceptionnelles pour le receveur dont la vie est en jeu. Par ailleurs, la loi du 6 août 2004 offre un niveau très important de protection du donneur qui n'a pas la capacité de consentir : ciblage des situations nécessitant le recours à un tel prélèvement, consentement des représentants légaux devant le juge garant des libertés individuelles, autorisation du prélèvement par un comité d'experts, voire par le juge (dans le cas d'un majeur protégé s'il est considéré apte à consentir à un tel acte).

Cette réserve ne remet donc pas en cause les principes fondamentaux retenus par la Convention de biomédecine ou son protocole additionnel relatif à la transplantation d'organes et de tissus humains.

Conclusion partielle

La revue mondiale des dispositifs législatifs illustre la diversité des réponses apportées aux questions bioéthiques soulevées par l'utilisation des cellules souches et du clonage thérapeutique.

Dans chaque société des paramètres propres dirigent l'élaboration de dispositifs spécifiques adaptés aux données culturelles, religieuses, philosophiques et juridiques.

Rechercher une solution unique, simple et non équivoque paraît utopique : même au sein d'organisations internationales telles que l'ONU, aucun consensus n'a pu être trouvé pour condamner officiellement le clonage reproductif à travers des instruments juridiques internationaux contraignants.

Le droit relatif à la bioéthique se nourrit néanmoins de toutes ces expériences.

L'option française d'une révision tous les cinq ans de la loi relative à la bioéthique permet une adaptation du droit à l'évolution de la société.

Recommandations

Les 10 recommandations

1. Maintenir à l'horizon 2009 la révision de la loi relative à la bioéthique :

La révision de la loi, initialement prévue tous les 5 ans, peut être respectée, à condition de la préparer dès maintenant. Si une révision anticipée n'est pas envisagée actuellement, le respect du délai prévu en 2004 doit être assuré.

La communauté scientifique a besoin d'un cadre bien établi pour accomplir ses recherches. Les autorisations de recherche sur l'embryon ne peuvent être délivrées que pendant cinq ans à compter de la publication du décret d'application (6 février 2006). Il importe donc de ne pas se trouver en situation de rupture en 2011, plus aucune autorisation ne pouvant être accordée aux équipes. Ce serait également un signal fort envers l'opinion publique sur la réflexion menée en amont par le législateur.

2. Evaluer en continu la loi :

Les groupes de réflexion compétents en matière de bioéthique au sein du Parlement (groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques), du Conseil économique et social, et de la société civile doivent avoir pour mission d'examiner en continu les applications de la loi.

3. Garantir leur juste place aux recherches sur les cellules souches adultes :

Les cellules souches adultes méritent un investissement égal à celui des cellules souches embryonnaires.

4. Passer d'un régime dérogatoire à un régime d'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires :

L'expérience acquise par l'Agence de la biomédecine dans l'encadrement des recherches sur les cellules souches embryonnaires est très rassurante : les chercheurs se conforment totalement aux exigences très strictes du régime dérogatoire dont l'opportunité n'a plus de sens. Pas plus que l'exigence des progrès thérapeutiques

majeurs qui n'est plus justifiée à ce stade de nécessaire développement de la recherche fondamentale.

5. Encourager la création de banques de cellules souches :

Le but de ces banques est de mettre en commun des lignées cellulaires afin de permettre aux chercheurs de travailler sur des lignées embryonnaires existantes sans avoir à utiliser de nouveaux embryons pour en créer de nouvelles. Fonctionnant sur les modèles étrangers existants, elles doivent être sans but lucratif. L'INSERM pourrait en être le support naturel.

6. Alléger les procédures concernant les cellules souches embryonnaires importées :

L'importation des cellules souches embryonnaires répond aux mêmes exigences que l'évaluation des protocoles de recherche. Cette procédure est trop contraignante et n'est pas justifiée pour l'importation ; elle devrait être remplacée par une procédure déclarative avec contrôle a posteriori de l'Agence de la biomédecine.

7. Modifier la terminologie :

La législation doit substituer au terme "clonage thérapeutique" les expressions "clonage non reproductif" ou "transfert nucléaire somatique" qui reflètent davantage les réalités actuelles de la recherche. L'emploi juxtaposé du terme « thérapeutique » à celui de « clonage » est à l'origine d'un contresens sur l'état de développement actuel des recherches dans ce domaine, qui demeure très en amont de toute application thérapeutique.

8. Rendre la législation plus lisible :

La loi relative à la bioéthique, plus que toute autre, doit être l'occasion de manifester une exigence de clarté et de transparence à l'égard des citoyens. Cette volonté doit se traduire par un effort de rédaction et une innovation juridique susceptible d'inclure les évolutions ultérieures de la bioéthique.

9. Autoriser le transfert nucléaire sous contrôle strict :

L'évaluation des recherches et le contrôle de l'Agence de la biomédecine permettent une pratique sécurisée de cette technique souhaitée par un grand nombre de scientifiques, mais perçue avec réticence par une partie de l'opinion. Elle doit s'accompagner d'un effort d'information et de transparence.

10. Ratifier la Convention d'Oviedo :

La recherche sur les embryons surnuméraires n'ayant plus de projet parental ne remet pas en cause le principe de l'interdiction de la constitution d'embryons aux fins de recherche. La France devrait donc ratifier la Convention d'Oviedo.

Glossaire

ADN: Acronyme de acide désoxyribonucléique, l'ADN est une macromolécule présente dans les cellules de tous les êtres vivants. Quand les cellules se divisent, cet ADN se reproduit à l'identique: toutes les cellules d'un individu contiennent le même ADN, c'est ce qui fait l'identité de l'individu. Elle contient les gènes, support matériel de l'hérédité.

Allèle : Pour chaque gène (et plus généralement pour l'ensemble de l'ADN contenu dans les chromosomes), un individu reçoit une copie ou allèle de son père et une copie de sa mère. Si les deux copies sont identiques, on dit que l'individu est homozygote pour ce gène ; si l'une des copies est différente de l'autre (à la suite d'une mutation par exemple), on dit que l'individu est hétérozygote pour ce gène.

Allogénique : Dans le cas d'une greffe allogénique (ou allogreffe), le donneur et le receveur sont deux individus de la même espèce.

Allogreffe : Opération par laquelle sont transmis à une personne malade un organe ou des cellules provenant d'un être humain autre que lui-même (par opposition à greffe autologue). Le préfixe « allo » caractérise l'origine humaine du greffon mais d'une personne qui n'est pas le malade lui-même.

AMP (Assistance médicale à la procréation) = PMA (Procréation médicale assistée) :

Désigne les techniques destinées à pallier une stérilité due à la femme ou à l'homme, soit en facilitant la fécondation dans le corps de la femme (insémination artificielle) soit en la remplaçant par une fécondation artificielle suivie d'un transfert des embryons dans l'utérus (fécondation in vitro, injection in vitro d'un spermatozoïde dans le cytoplasme d'un ovocyte.). Les gamètes peuvent être ceux du couple ou de donneurs. En France, le double don est interdit.

Antigène : Molécule qui induit une réponse immune, par l'activation de lymphocytes. La réponse immune se traduit par la production d'anticorps dirigés contre cette molécule, ou par la génération de cellules cytotoxiques qui vont détruire les cellules exprimant cette molécule.

Aplasia : Absence ou insuffisance de développement d'un tissu.

Aplasia médullaire : Maladie qui affecte l'hématopoïèse, c'est-à-dire la fabrication des différentes cellules qui composent le sang. Le terme « aplasia » désigne un défaut ou une quasi absence de production de la moelle osseuse en globules rouges (transport de l'oxygène), en globules blancs (défenses immunitaires) et plaquettes (coagulation).

Autologue : Tissu ou cellules provenant de son propre organisme, administrés à soi-même. Le mot « autologue » peut aussi qualifier une greffe (autogreffe) ou une transfusion sanguine (autotransfusion).

Autogreffe : Forme de transplantation dont l'organe ou les cellules à greffer proviennent du malade lui-même (exemple : autogreffe de cellules souches, de peau, d'un fragment d'os).

Blastocyste : Stade du développement embryonnaire survenant, chez les mammifères, environ cinq jours après la fécondation. Les blastocystes sont composés d'une centaine de cellules ; ils ont la forme d'une sphère creuse au fond de laquelle se trouve le monticule du « bouton embryonnaire » dont sont dérivées les cellules souches embryonnaires.

Blastomère : Cellules constitutives de l'embryon, au stade de zygote, de morula ou de blastocyste. Les blastomères d'un même embryon ont en principe une structure génomique identique. La séparation blastomérique, spontanée ou artificielle, conduit à l'existence de jumeaux.

Carcinogène : Agent capable de provoquer le cancer.

Cardiomyocytes : Cellules du muscle cardiaque.

CCNE : Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a été créé par un décret du Président de la République française le 23 février 1983. Sa mission est de "donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé".

Le Comité consultatif national d'éthique est une autorité indépendante qui se compose du Président, nommé par le Président de la République, du Président d'honneur et de 39 membres: 5 personnalités appartiennent aux principales familles philosophiques et spirituelles ; 19 personnalités qualifiées sont choisies en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique, et 15 autres appartiennent au secteur de la recherche.

Organisme strictement consultatif, le Comité consultatif national d'éthique peut être saisi par les Présidents des Assemblées parlementaires, les membres du gouvernement, un établissement d'enseignement supérieur, un établissement public ou une fondation reconnue d'utilité publique ayant pour activité principale la recherche, le développement technologique ou la promotion et la protection de la

santé. Mais il est également prévu que le Comité puisse se saisir de questions posées par des personnes autres ou par un de ces membres.

Cellule : (du latin *cellula*, petite chambre) Unité biologique de base, limitée par une membrane semi-perméable, capable d'autoreproduction en l'absence d'autres systèmes vivants.

Cellule différenciée : Une cellule différenciée possède des caractéristiques spécifiques d'un tissu, qui lui permettent de remplir sa fonction dans un organisme.

Cellule endothéliale : Pour atteindre une cellule, les substances nutritives contenues dans le sang doivent d'abord traverser la paroi des capillaires et pénétrer dans le liquide interstitiel qui baigne cette cellule. Constitué d'une seule couche de cellules épithéliales, la paroi des capillaires est très mince et de ce fait hautement perméable. Cellule minces et aplatie, elle permet le transfert rapide des substances entre le sang et le liquide interstitiel.

Cellule folliculaire : Cellule de l'ovocyte.

Cellule hémangioblaste : Cellule mésodermique. Précurseur commun des cellules endothéliales et des cellules hématopoïétiques.

Cellule hématopoïétique : Cellule précurseur des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Cellule germinale : Cellule précurseur des gamètes, et les gamètes eux-mêmes. Ovule et spermatozoïde contiennent, chez l'homme, 23 chromosomes. Ils sont dits haploïdes.

Cellule médullaire : Cellule de la moelle épinière.

Cellule précurseur : Cellule immature capable de se multiplier, mais engagée dans une voie de différenciation unique ou limitée à quelques types cellulaires définis.

Cellule somatique : Cellule du corps à l'exclusion des cellules germinales et des cellules de l'embryon aux premiers stades du développement. Les cellules somatiques humaines possèdent 23 paires de chromosomes, soit 46 ; elles sont dites diploïdes.

Cellule souche : Une cellule souche (CS) est à l'origine d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme. Lorsque la cellule souche se divise en deux cellules filles, l'une d'entre elles peut maintenir la réserve des CS et l'autre se différencier en un constituant d'un tissu mûr, par exemple des cellules du sang, de la peau, etc.

Cellule souche adulte : Cellule présente dans un organisme adulte et assurant le renouvellement des tissus. Contrairement aux cellules souches embryonnaires, les

cellules souches adultes ne peuvent se multiplier et se développer que de manière limitée. De plus, il est très difficile de les isoler des tissus.

Cellule souche embryonnaire ou cellule ES : En anglais *Embryonic Stem Cells*. Cellules dérivées du « bouton embryonnaire » d'un blastocyste, pouvant être cultivées à long terme sans modification. Dans certaines conditions de culture, les cellules ES peuvent se différencier en des cellules caractéristiques de tous les organes du corps. (cellules du cerveau, du foie de la peau, du sang...).

Chromosome : Élément microscopique constitué d'une molécule d'ADN et de protéines. Chacun des chromosomes a une forme différente. Nous en avons 23 paires dans le noyau de chacune de nos cellules, 22 sont communes aux deux sexes. Les deux chromosomes restants sont les chromosomes sexuels. Chez la femme, ils forment une paire. On les appelle les chromosomes X. Chez l'homme, ils sont différents, l'un est un chromosome X et l'autre, beaucoup plus court est dénommé chromosome Y. Les chromosomes demeurent particulièrement visibles au moment de la division cellulaire, et sont en nombre différent selon les espèces. Le nombre de chromosomes varie dans certains types de cellules malades, en particulier dans les cellules cancéreuses, où en général, il augmente.

Clonage : Le clonage est un mode de reproduction permettant la copie d'une cellule ou d'un individu (son clone) à partir de son ADN . Sauf erreur ou mutation lors du recopiage, le clone est génétiquement identique à l'original : il a le même ADN. Dans la nature, certaines espèces non sexuées comme les bactéries utilisent le clonage pour se reproduire. En laboratoire, on l'expérimente sur des espèces sexuées. Le principe du clonage in vitro consiste à remplacer le noyau d'un *ovule* , par le noyau d'une cellule de l'organisme à cloner. On stimule ensuite l'ovule transformé pour qu'il devienne un embryon .

Clonage reproductif : Le "clonage reproductif" pousse le développement de l'embryon cloné jusqu'à sa naissance, en l'introduisant dans l'utérus d'une mère porteuse.

Clonage thérapeutique : Ce type de clonage repose sur la congélation de l'embryon pour stopper son développement et sur son utilisation comme réservoir. En greffant des cellules souches de l'embryon sur un organe ou un muscle déficient du parent cloné, on pourrait régénérer le tissu malade, sans risque de rejet, toutes les cellules provenant du même organisme. En transplantant des cellules d'embryon humain mises en culture, les chercheurs espèrent pouvoir régénérer des fonctions organiques abîmées ou détruites. Par exemple réparer les cellules nerveuses pour lutter contre les maladies de Parkinson ou Alzheimer.

Dégénérescence : Perte de fonction de cellules ou d'un tissu sans que cette perte ne soit remplacée par des cellules précurseurs.

Diagnostic Préimplantatoire (DPI) : Le DPI ou diagnostic préimplantatoire est un ensemble de techniques permettant de connaître précocement les caractéristiques

génétiques d'un embryon, quand la fécondation a été réalisée in vitro. Le diagnostic permet de n'implanter l'embryon dans le corps de la mère que s'il ne présente pas d'anomalie chromosomique.

Différenciation cellulaire : Acquisition de propriétés caractéristiques d'une fonction cellulaire spécialisée. Les cellules souches ont la capacité de se différencier en différents types cellulaires.

Diploïde : Une cellule biologique est diploïde lorsque les chromosomes qu'elle contient sont présents par paires (2n chromosomes).

Ectoderme : Couche de cellules la plus externe, qui forme l'épithélium et le système nerveux.

Effet paracrine : Programmation ou activation de la fonctionnalité d'une cellule par contiguïté. Par exemple, une cellule souche, par nature indifférenciée, se différenciera au contact d'une cellule déjà différenciée.

Embryogenèse : Processus de développement de l'embryon humain depuis le stade de zygote jusqu'à la naissance.

Embryon : Organisme issu de la fécondation entre le stade 2 cellules et la fin de l'organogenèse, soit la 8^{ème} semaine.

Embryon surnuméraire : Embryon conçu lors d'une fécondation in vitro dans le cadre d'une procréation médicale assistée et qui ne peut plus être utilisé pour induire une grossesse. Les causes peuvent être multiples : absence de potentiel de développement ; absence de projet parental ; décès de la femme.

Endoderme : Couche de cellules la plus interne, qui forme le tube digestif et les autres organes qui lui sont associés.

Epiderme : Couche externe de la peau contenant la couche basale des kératinocytes capables de proliférer et des couches supérieures de cellules ayant une teneur élevée en kératine, lesquelles assurent la résistance mécanique et l'imperméabilité relative de la peau.

Epigénèse : Ensemble des influences non directement génétiques susceptibles de s'exercer sur le génome, et sur le futur individu, liées aux interactions entre cet individu et l'environnement intra-utérin ou post-natal. On considère que l'individu est constitué pour une part par sa structure génomique mais pour une autre part, sous les influences épigénétiques.

Ex Vivo : Manipulation de cellules vivantes en dehors de l'organisme, en laboratoire ou salle d'opération, avant leur réintroduction dans l'organisme.

FIV : Fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, pour former un embryon, effectuée hors du corps de la femme, en "éprouvette" (in vitro). Cette technique

d'aide médicale à la procréation est utilisée lorsque la femme souffre de stérilité : si ses trompes (partie des voies génitales) sont bouchées, la fécondation ne peut avoir lieu naturellement ; la FIV peut alors y remédier.

Fusion : Processus au cours duquel deux noyaux cellulaires s'assemblent pour former un plus gros noyau.

Gamète : Terme générique, toute cellule reproductrice sexuée, mâle (spermatozoïde) ou femelle (ovule), avant la fécondation. Chacun des deux gamètes, en général haploïdes, contient la moitié du nombre de chromosomes caractéristique de toutes les autres cellules somatiques de l'espèce, qui s'unissent pendant la fécondation pour former une cellule diploïde (le zygote), point de départ d'un nouvel individu.

Gastrulation : Troisième étape du développement embryonnaire. Elle consiste en la formation, par différenciation et migration cellulaire, d'un troisième feuillet cellulaire, le mésoblaste, entre les deux feuillets embryonnaires préexistants, l'endoblaste et l'ectoblaste.

Gène : Segment de l'ADN contenu dans le noyau des cellules et qui porte le plan de fabrication d'une protéine . Les gènes sont porteurs des informations relatives aux caractéristiques d'un individu (couleur des yeux par exemple). L'homme possède environ 30 000 gènes, ce qui ne représente que 5% de tout son ADN. Certaines espèces animales et végétales possèdent plus de gènes que l'homme.

Génome : Patrimoine génétique d'un être vivant, c'est-à-dire l'ensemble des informations génétiques de l'organisme.

Haploïde : Une cellule biologique est haploïde lorsque les chromosomes qu'elle contient sont chacun en un seul exemplaire (n chromosomes).

Hépatocyte : Cellule du foie.

Histocompatibilité : Capacité d'un tissu à être accepté ou rejeté par un hôte, étroitement lié à un ensemble de protéines présentes à la surface des cellules.

Homing : Aptitude des cellules greffées et redifférenciées à se diriger et à se localiser dans les zones tissulaires ou organiques à traiter.

Immunosuppresseurs : Traitements destinés à combattre les phénomènes de rejet suivant une greffe. Les traitements immunosuppresseurs, indispensables tout au long de la vie de la greffe, comportent l'association de plusieurs médicaments. S'ils permettent habituellement le contrôle de la réaction de rejet, les traitements immunosuppresseurs diminuent les défenses de l'organisme vis-à-vis des infections et peuvent faciliter le développement de certaines tumeurs.

In vitro : En dehors de l'organisme, dans le tube à essai.

In vivo : dans la cellule ou l'organisme vivant

Lignée cellulaire : Dans un embryon en cours de différenciation, ensemble des cellules issues de la même cellule initiale.

Lymphocytes : Cellules blanches du sang, qui jouent un rôle dans la réponse immune humorale (synthèse des anticorps) et cellulaire.

Maladie de Parkinson : Maladie dégénérative du système nerveux central qui s'accompagne de la perte des neurones essentiels à la commande motrice.

Mésenchyme : Tissu de l'embryon à partir duquel sont formés les vaisseaux, les muscles, le squelette et le cartilage.

Mésoderme : Un des trois types de cellules qui se forme précocement chez l'embryon (troisième feuillet cellulaire) ; il donne naissance aux muscles, aux tissus conjonctifs, aux os ainsi qu'au sang et aux autres composantes du système vasculaire.

Monogéniques (maladies) : Maladies dues à une anomalie dans la structure (ou la séquence) d'un seul gène, comme l'hémophilie.

Monozygotes : Vrais jumeaux, issus d'un même œuf.

Morula : Nom donné à l'œuf humain fécondé lorsque les divisions successives des blastomères lui ont donné la forme d'une petite mûre. A ce stade, l'œuf est encore libre dans les voies génitales, la nidation ne se faisant qu'au stade ultérieur de blastocyste.

Multipotent : Une cellule souche est dite multipotente quand elle peut être à l'origine de plusieurs types de cellules. Par exemple, la cellule souche hématopoïétique peut se différencier en plaquettes sanguines, en globules rouges et divers types de globules blancs. En revanche, contrairement aux cellules ES, et plus encore aux cellules totipotentes, leur spectre est limité.

Myopathie : Dégénérescence musculaire à évolution progressive.

Neurone : Type de cellule différenciée composant avec les cellules *gliales* le tissu nerveux. Ce sont les neurones qui constituent l'unité fonctionnelle du système nerveux ; les cellules gliales assurent le soutien et la nutrition des neurones, et facilitent l'établissement de nouvelles connexions. Les neurones permettent la transmission d'un signal que l'on nomme influx nerveux.

Noyau : Sphère située au centre de la cellule, qui contient les chromosomes, donc le support de l'information génétique. Il est aussi le siège de la synthèse de l'ARN messager.

Ovocyte : Gamète femelle qui succède à l'ovogenèse durant l'ovogenèse. Ovule immature, qui devient mature seulement au moment de l'ovulation.

Ovule : Gamète femelle ; cellule de reproduction destinée à être fécondée par un spermatozoïde. Synonyme d' "ovocyte".

Ovule énuclée : Ovule auquel on a retiré le noyau

Plasticité cellulaire : Capacité d'une cellule progénitrice ou d'une cellule souche d'engendrer non seulement le type de cellules de l'organe dont elle est issue, mais aussi d'autres types d'organes. Par exemple, il est admis que les cellules de foie peuvent, dans certaines conditions, être à l'origine de cellules de pancréas. On trouve dans la moelle osseuse des cellules souches capables d'être à l'origine de muscles, de cœur, d'os, de tissus adipeux, peut-être de cellules nerveuses...

Pluripotent : Une cellule souche est pluripotente lorsqu'elle peut se différencier en une grande variété de tissus, mais est insuffisante pour donner à elle seule un organisme entier. Tel est le cas des cellules ES.

PMA : voir AMP

Progéniteur, cellule progénitrice : Cellule à l'origine de cellules différenciées, mais ne possédant pas les propriétés de la cellule souche dont elle dérive. Ses deux cellules filles sont obligatoirement plus différenciées.

Randomisés : Se dit des essais cliniques. Ce terme désigne des essais thérapeutiques comparant l'efficacité de traitements chez des groupes de malades tirés au sort.

Régénération tissulaire: Reconstitution d'un organe, d'un membre ou d'un tissu, dont une partie plus ou moins importante a été éliminée, que ce soit par chirurgie à la suite d'un traumatisme ou d'un processus pathologique. Chez les mammifères comme chez l'homme, l'ablation des 2/3 du foie aboutit à la régénération du tiers restant et à la reconstitution d'un foie de volume normal. La section d'un membre d'une salamandre aboutit à la régénération de ce membre.

Risque carcinogène : Risque susceptible de provoquer le cancer.

Scission géminaire : Imitation de la formation naturelle de jumeaux monozygotes. Des jumeaux peuvent résulter de la scission d'une morula ou d'un blastocyste. A partir d'un embryon, on en obtient ainsi plusieurs génétiquement identiques. Cette technique utilisable chez la souris, le rat, le lapin, le mouton, le bœuf, le porc et le macaque rhésus, est réalisable de façon analogue chez l'Homme.

Screening : Traduit par criblage en français ; recherche des interactions entre le candidat médicament et les cibles. Cette pratique permet de tester de façon systématique et à grande échelle de nouvelles molécules.

Spermatozoïde: Gamète mâle.

Tératome : Tumeur encapsulée que l'on rencontre surtout chez l'enfant. Elle peut être bénigne ou maligne.

Thérapie cellulaire : Traitement reposant sur l'administration d'une population de cellules vivantes ayant subi une manipulation en laboratoire. Les cellules peuvent provenir du receveur (cellules autologues ou syngéniques), d'un donneur apparenté ou non apparenté (cellules allogéniques) ou d'un animal (cellules xénogéniques). Il peut s'agir de cellules adultes, de cellules fœtales, ou de cellules embryonnaires. La manipulation peut constituer à trier une sous-population (purification), à éliminer certaines cellules indésirables (purge), à induire leur maturation dans une direction choisie, à induire la prolifération de certains composants. Plusieurs de ces manipulations peuvent être associées. Elles peuvent nécessiter la mise en culture des cellules pour une période de quelques jours ou de quelques semaines. Au maximum, les cellules administrées proviennent d'une lignée cellulaire immortalisée. La manipulation en laboratoire des produits cellulaires destinés à une administration chez l'homme doit respecter les règles de bonne pratique de fabrication (BPF) et requiert un local spécifiquement aménagé pour cette tâche.

Thérapie génique germinale: Projet de modification du génome des cellules germinales ou du zygote, en cas de pathologie héréditaire, de manière à éviter que l'individu concerné soit affecté, et qu'il transmette l'anomalie à sa descendance.

Thérapie génique somatique : Tentative de modification du génome de cellules somatiques, de manière à corriger les effets d'une anomalie de ce génome. Cette modification ne sera pas transmise à la descendance de l'individu concerné.

Totipotent : Cellules souches capables d'engendrer un organisme entier, c'est-à-dire, chez l'homme, un bébé avec les annexes, le cordon et le placenta. Les seules vraies cellules totipotentes sont l'œuf fécondé et les cellules filles issues de ses toutes premières divisions.

Transfert : L'introduction d'un embryon dans la cavité utérine afin qu'il s'y implante, est appelé « transfert ». Ce transfert est bien entendu à distinguer du « transfert » du noyau d'une cellule dans un ovocyte dont le propre noyau a été enlevé (transfert nucléaire).

Pour éviter toute confusion, on appelle parfois « implantation » le transfert dans l'utérus. Ce terme est au sens strict inexact, puisque l'embryon n'est pas « implanté » mais transféré et qu'il s'implante de lui-même s'il le peut.

Zygote : Toute première cellule diploïde d'un individu ; elle contient tout le matériel génétique nécessaire à l'édification et au maintien de l'être vivant. Le zygote résulte de la fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle (fécondation).

Annexes

**ANNEXE 1 : CADRE JURIDIQUE INSTAURE EN 1994 ET
REVISE PAR LA LOI DU 6 AOUT 2004**

- 1) **Principes fondamentaux régissant les recherches sur l'embryon**
- 2) **Modifications apportées par la loi du 6 août 2004**
- 3) **Autorisation effective des recherches sur les cellules souches embryonnaires : le décret du 6 février 2006**
- 4) **Code Civil**
- 5) **Code de la Santé Publique**

1) Principes fondamentaux régissant les recherches sur l'embryon

En 1994, le législateur a posé les fondements d'un droit relatif à la bioéthique, faisant de la France l'un des pays les plus innovants dans le domaine de la bioéthique. Les grands principes fondant ce dispositif relèvent du code civil (page 179). Ils n'ont pas été remis en cause en 2004. Les principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain (consentement, gratuité, anonymat, sécurité sanitaire) ont aussi été maintenus, voire renforcés par la loi relative à la bioéthique de 2004.

Jusqu'à la loi du 6 août 2004, en vertu des lois de bioéthique du 29 juillet 1994, toute recherche sur l'embryon était interdite en France. Seules étaient autorisées les études sur l'embryon ne lui portant pas atteinte et ayant une finalité médicale. Un embryon ne pouvait être conçu *in vitro* que dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP)*. A ce titre, les couples pouvaient consentir à la conservation d'embryons surnuméraires.

Le diagnostic préimplantatoire n'était autorisé qu'à titre exceptionnel et dans le but exclusif de rechercher « *une anomalie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » afin de la prévenir et de la traiter.

2) Modifications apportées par la loi du 6 août 2004

Les avancées scientifiques réalisées en dix ans, notamment en matière de thérapie cellulaire, ont suscité en France des mouvements de revendication de la part de la communauté scientifique mais aussi de certaines associations de malades. En 2004, le législateur a dû s'interroger sur la pertinence des restrictions imposées en matière de recherche sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires. Cependant, tout en tenant compte des dernières avancées scientifiques, il n'a pas souhaité rompre avec les grands principes établis en 1994. Aujourd'hui, le domaine des cellules souches est encadré par deux lois : celle du 6 août 2004 relative à la bioéthique et celle du 9 août 2004 relative aux recherches biomédicales dans son chapitre 2 du titre V.

2-1 - Encadrer les thérapies cellulaires à partir de cellules souches : le rôle de l'AFSSAPS¹⁸³

La thérapie cellulaire en est encore au stade de la recherche biomédicale. Bien avant l'intervention de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui prévoit notamment la réforme du dispositif applicable à la recherche biomédicale, la complexité des produits de thérapie cellulaire ainsi que les enjeux de sécurité sanitaire y afférents avaient conduit le législateur à prévoir que les recherches biomédicales portant sur ces produits devaient faire l'objet d'une autorisation expresse délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Le décret du 27 avril 2006 pris en application de la loi du 9 août 2004 prévoit désormais que l'AFSSAPS doit se prononcer sur toutes les recherches de thérapie cellulaire dans un délai de 180 jours maximum et qu'elle doit au préalable solliciter l'avis de l'Agence de la biomédecine (ABM).

De même, un produit cellulaire ne peut être utilisé que s'il est autorisé par l'AFSSAPS après évaluation de son procédé de préparation. Les cellules ne peuvent être préparées que dans des établissements ou organismes publics ou privés dits « *unités de thérapie cellulaire autorisées par l'AFSSAPS* ». Les cellules ne peuvent être administrées que dans des établissements de santé.

2-2 - Interdiction de constituer des banques de sang de cordon en usage autologue*

La loi du 6 août 2004 ne comporte pas explicitement d'interdiction de principe contre la constitution de banques de sang de cordon en usage autologue*.

Cependant, dans la mesure où ces banques ne remplissent pas la condition relative à l'intérêt scientifique et médical exigée pour la conservation de tissus ou de cellules issus du corps humain, l'AFSSAPS ne les autorise pas.

En effet, il semble que la pertinence scientifique de l'utilisation de telles cellules soit remise en cause. Des questions se posent quant aux risques de transmission de gènes pathogènes à l'éventuel enfant receveur. En conséquence, la structure ou l'organisme qui conserverait des cellules de sang de cordon à usage autologue serait en infraction vis-à-vis de la législation française.

2-3 - Autorisation du « bébé du double espoir »

Le diagnostic préimplantatoire (DPI)* connaît dans la loi du 6 août 2004 une extension de son champ d'application. Initialement, le DPI visait à détecter chez des embryons conçus *in vitro*, une maladie génétique fatale pour n'implanter que les embryons indemnes.

¹⁸³ Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : articles L 1243-1 et L 1243-2 du code de la santé publique

Avec la réalisation du typage HLA, on cherche à sélectionner, premièrement, les embryons sains et deuxièmement, les embryons qui seront compatibles immunologiquement avec un frère ou une sœur atteint de cette maladie fatale.

A l'Assemblée nationale, on a parlé de « bébé du double espoir ».

La réalisation du DPI est alors conditionnée à une autorisation de l'Agence de la biomédecine, chargée de vérifier un certain nombre de critères: caractère incurable de la maladie, possibilité d'amélioration décisive de l'état de santé de l'enfant malade par l'application sur ce dernier d'une mesure thérapeutique, consentement écrit des 2 membres du couple.

Le procédé ne porte pas atteinte à l'intégrité physique du bébé-donneur, puisque ce sont les cellules du sang placentaire qui sont prélevées par ponction du cordon (Figure 2).

2-4 - Autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires sous forme de moratoire

Le dispositif issu de la loi du 6 août 2004 ne revient pas sur l'interdiction de principe de toute recherche sur l'embryon *in vitro*. Il ouvre cependant de façon dérogatoire les recherches sur les cellules souches embryonnaires, dans un cadre strict et pour une durée limitée (cinq ans), se présentant comme un moratoire à l'issue duquel la décision d'ouverture devra être rediscutée.

a) Une autorisation limitée dans le temps : un moratoire

Selon l'article L 2131-4-1 du code de la santé publique, le délai de cinq ans court à compter de la date de publication du décret d'application du 7 février 2006¹⁸⁴. Cette autorisation se présente sous la forme d'un moratoire valable jusqu'en février 2011. Les autorisations délivrées par l'ABM pendant cette période ont une durée de validité de cinq ans. Elles pourront donc se poursuivre, dans la limite de leur mandat, au-delà de 2011.

b) Conditions à respecter pour obtenir une autorisation

Les conditions des autorisations dérogatoires sont les suivantes :

1° Les recherches ne peuvent être menées que sur les embryons *in vitro* conçus dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et ne faisant plus l'objet d'un projet parental (embryons qualifiés de « surnuméraires ») et les cellules embryonnaires qui en seront dérivées.

2° Ces recherches doivent permettre d'accomplir des « progrès thérapeutiques majeurs » et ne peuvent être poursuivies par « une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques » (par exemple des recherches sur modèle animal permettant d'obtenir le résultat recherché).

¹⁸⁴ Décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) paru au JORF n° 32 du 7 février 2006

3° Ces recherches supposent le consentement préalable des deux membres du couple et la confirmation de celui-ci dans un délai de 3 mois.

c) Des autorisations délivrées par l'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine (ABM), instaurée par la loi du 6 août 2004, est chargée de délivrer les autorisations de protocoles de recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, après avis du « conseil d'orientation ».

A cette fin, l'ABM est conduite à vérifier le respect des trois conditions précitées ainsi qu'une série d'autres critères :

- la pertinence scientifique du protocole de recherche au regard des connaissances scientifiques,
- les conditions de sa mise en œuvre au regard des principes éthiques,
- son intérêt en termes de santé publique.

La loi prévoit l'exercice d'un « droit d'opposition » des ministres de la recherche et de la santé qui peuvent soit suspendre ou interdire une recherche lorsque sa pertinence scientifique n'est pas établie ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré, soit demander un nouvel examen d'un protocole de recherche refusée par l'ABM.

2-5 – Criminalisation du clonage reproductif et création d'un délit pour le clonage thérapeutique

2-5-1) Le clonage reproductif : un crime contre l'espèce humaine

Le titre VI de la loi du 6 août 2004 a organisé les dispositions pénales en trois parties. La première concerne le clonage « à visée reproductrice ». La seconde introduit dans les articles 511-1 et suivants du code pénal les compléments ou les modifications imposées par le contenu des nouveaux textes. La troisième introduit ces dispositions dans le code de la santé publique.

Le clonage à finalité reproductrice est interdit. Cette interdiction est assortie de la création d'un « crime contre l'espèce humaine » et d'un dispositif pénal qui permet d'incriminer l'ensemble des acteurs ayant participé à l'infraction.

La définition du clonage « à visée reproductrice » porte sur l'identité génétique (et non sur la reproduction asexuée). Cette définition correspond à celle qui est généralement utilisée par les instances internationales qui se sont prononcées sur la question (protocole additionnel du Conseil de l'Europe).

Le délai de prescription de l'action publique prévu pour le crime de clonage reproductif est de trente ans et court à compter de la majorité de l'enfant dont la naissance s'avérerait être issue d'une telle intervention. L'infraction peut faire l'objet de poursuites, y compris lorsqu'elle est commise à l'étranger (compétence personnelle active).

La conception *in vitro* de l'embryon ainsi que son utilisation à des fins commerciales, industrielles, de recherche ou thérapeutiques sont interdites. Si la recherche sur l'embryon humain est autorisée pour permettre l'amélioration des techniques d'implantation ou pour favoriser un possible usage des cellules souches, les chercheurs doivent respecter, sous peine de sanctions pénales, des conditions de fond et de forme, très strictes.

2-5-2) Le clonage thérapeutique : un délit

Une distinction et une gradation entre les interdictions respectives du clonage à finalité reproductive et du clonage à finalité thérapeutique ont été introduites dans la loi. Alors que le clonage à visée reproductive est constitutif d'un crime contre l'espèce humaine, le clonage à finalité thérapeutique constitue un délit et rejoint une série d'infractions instituées par le législateur pour sanctionner les atteintes à l'embryon. Pour l'ensemble de ces délits, les peines prévues sont élevées: elles illustrent la détermination du législateur à fixer un encadrement et des limites strictes en la matière.

L'étude et la recherche sur l'embryon humain sont pénalement sanctionnées à défaut du consentement et de l'autorisation prévus par les textes. Le législateur a également édicté des sanctions pénales pour ce qui est de la conservation ou de l'utilisation, hors des conditions prescrites par la loi, de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux à l'issue d'une interruption de grossesse.

L'importation ou l'exportation de cellules ou de tissus embryonnaire ou fœtaux est soumise à des conditions d'autorisation dont le non respect est aussi pénalement sanctionné.

3) Autorisation effective des recherches sur les cellules souches embryonnaires : le décret du 6 février 2006

Le décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires, a permis l'entrée en vigueur concrète des dispositions de la loi du 6 août 2004 en abrogeant le décret du 28 septembre 2004. Ce dernier, pris en application de l'article 37 de la loi du 6 août 2004, avait instauré un régime provisoire avec la création d'un comité *ad hoc*, et donnant la possibilité aux ministres chargés de la recherche et de la santé d'autoriser l'importation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche, d'autoriser des protocoles de recherche ainsi que la conservation des cellules ES.

L'élaboration de ce texte a été conduite par le ministère de la Santé :

- en collaboration avec l'Agence de la biomédecine, les ministères de la Recherche et de la Justice,
- en consultation auprès des professionnels de l'assistance médicale à la procréation (AMP), des chercheurs appartenant au comité *ad hoc* et à la

Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP)¹⁸⁵.

Ce décret a fait l'objet d'une consultation auprès du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), de la Commission nationale Informatiques et Libertés (CNIL), des Académies, des institutions de recherche (INSERM et CNRS) et des organisations professionnelles concernées.

Ce décret porte sur les recherches sur l'embryon mais s'applique également aux études sur l'embryon. Ces dernières font l'objet de dispositions spécifiques dans le cadre du décret relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation. Les études sur l'embryon, ne portant pas atteinte à des embryons humains, peuvent être entreprises si elles ont pour finalité le développement des connaissances sur la physiologie et la pathologie de la reproduction humaine et sur le développement embryonnaire. Les embryons ayant fait, ou non, l'objet d'une étude qui ne leur porte pas atteinte ne peuvent être implantés selon l'article L.2151-5 du CSP issu de la loi du 6 août 2004. Ceci n'est pas sans poser problème aux professionnels de l'assistance médicale à la procréation qui souhaiteraient conduire des études sur des embryons dans le cadre d'une AMP. Afin d'améliorer les pratiques et les méthodes, notamment en termes de culture et de conservation des embryons, il est nécessaire de pouvoir suivre une grossesse jusqu'à son terme.

3-1 - Permettre des « progrès thérapeutiques majeurs »

Le décret du 6 février 2006 s'inscrit dans le cadre défini par le Ministre de la santé de l'époque, Monsieur Jean-François Mattéi. Ce dernier justifiait le moratoire positif ouvrant des possibilités de recherche sur l'embryon, en mentionnant les recherches en vue du développement à terme de la médecine embryonnaire.

Le décret donne alors une définition des finalités de recherches sur l'embryon pour qu'elles répondent au critère de « *progrès thérapeutiques majeurs* » : il peut s'agir de recherches poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables ou pour le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus.

Ce critère conditionnant l'autorisation des protocoles de recherche a pour vocation d'encadrer au mieux les recherches sur l'embryon afin de permettre leur ouverture.

3-2 - Trois types d'embryons susceptibles d'être consacrés à une recherche

La loi prévoit que seules trois catégories d'embryons peuvent participer à un protocole de recherche :

- les embryons conservés ne faisant plus l'objet d'un projet parental, les « embryons surnuméraires » (page 47) ;

¹⁸⁵ La CNMBRDP était l'instance chargée de l'examen des études sur l'embryon en application de la loi de bioéthique de 1994 ; elle est vouée à disparaître avec la création de l'Agence de la biomédecine.

- les embryons non susceptibles de transfert *in utero* ou de conservation en raison du problème de qualité dont ils sont affectés (anomalies de développement) ;
- les embryons diagnostiqués comme porteurs de l'anomalie recherchée dans le cadre du diagnostic préimplantatoire.

3-3 - Consentement nécessaire du couple

Les conditions de recueil du consentement du couple varient en fonction des différentes catégories d'embryons pouvant être donnés à la recherche.

- Lorsqu'il s'agit d'embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental, le recueil du consentement écrit du couple (ou du membre survivant de ce dernier) est effectué par le praticien agréé du centre d'assistance médicale à la procréation, après information du couple des autres possibilités qui lui sont offertes (accueil des embryons, arrêt de la conservation). C'est le seul cas dans lequel, selon la loi, le couple doit confirmer son consentement par écrit à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois.
- Les embryons ne peuvent être transférés ou conservés en raison d'un problème de qualité : le consentement écrit du couple doit avoir été recueilli par le praticien agréé pour la pratique de la fécondation *in vitro*, préalablement à la mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation.
- Les embryons sont porteurs de l'anomalie génétique recherchée dans le cadre du diagnostic préimplantatoire : le praticien agréé pour ce diagnostic recueille le consentement du couple à l'issue du diagnostic.

La loi dispose que le consentement du couple est révocable à tout moment.

3-4 - Conditions d'éligibilité pour les établissements candidats à l'autorisation d'un protocole de recherche sur les cellules ES

Les établissements autorisés à procéder à des recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires doivent être en mesure de les conserver. La loi prévoit un régime d'autorisation spécifique pour la conservation des cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques, mais a omis de mentionner le cas des embryons. Une « banque centrale » regroupant tous les embryons et cellules embryonnaires destinés à la recherche les mettant à la disposition des chercheurs, existe dans d'autres pays mais n'a pas été prévue par la loi française.

L'article L.2142-1 du Code de la Santé Publique prévoit que la conservation des embryons en vue d'une démarche d'AMP* est confiée à des établissements de santé et des laboratoires privés.

Aussi, le décret distingue-t-il deux catégories d'établissements susceptibles d'être autorisés à procéder à des recherches sur l'embryon:

- les établissements publics de santé et les laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à conserver des embryons dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et les établissements autorisés à pratiquer le

diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* (autrement dit le diagnostic préimplantatoire) ;

- les établissements ou organismes ayant conclu une convention avec l'un au moins des établissements mentionnés ci dessus (mise à disposition d'embryons pour d'autres établissements tels que les laboratoires de recherche).

S'agissant des recherches sur les cellules souches embryonnaires, les établissements pouvant se voir délivrer une autorisation de recherche appartiennent à deux catégories :

- les établissements ou organismes poursuivant une activité de recherche et titulaires de l'autorisation de conservation des cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques prévue à l'article L.2151-7 du code de la santé publique;
- les établissements ou organismes publics et privés poursuivant une activité de recherche ayant conclu une convention, avec les établissements ou organismes précédents.

3-5 - L'Agence de la biomédecine : un rôle majeur pour l'ouverture des protocoles de recherche

3-5-1) Délivrer les autorisations : un mandat confié à l'ABM

Le directeur général de l'Agence de la biomédecine décide de l'autorisation d'un protocole de recherche sur l'embryon ou sur les cellules embryonnaires, après avis du conseil d'orientation. La durée de l'autorisation ne peut excéder cinq ans.

En accord avec l'Agence de la biomédecine, le décret a fixé le délai d'instruction à quatre mois pour permettre la consultation du conseil d'orientation et, en amont, celle d'experts du domaine y compris étrangers.

A la demande de l'agence, le principe de fenêtres périodiques de dépôt de dossiers a été retenu : c'est elle qui les fixe chaque année. En 2006, elle en a établi trois : du 1^{er} au 31 mars, du 15 mai au 15 juin et du 1^{er} au 30 octobre (Décision n° 2006-06 du 10 février 2006 fixant les périodes de dépôts des dossiers de demandes d'autorisations prévues à l'article R.2151-6 du code de la santé publique)

C'est elle qui fixe les conditions de forme et de contenu du dossier de demande d'autorisation (Décision n° 2006-07 du 10 février 2006 fixant la composition du dossier prévu à l'article R.2151-6 du CSP). Ce dossier reprend pour l'essentiel celui utilisé par le comité *ad hoc* dans le cadre du dispositif transitoire (Arrêté du 28 septembre 2004 fixant le modèle de dossier de demande des autorisations mentionnées à l'article 5 du décret n° 2004-1024 du 28 septembre 2004).

3-5-2) Satisfaire une série de conditions examinées par l'ABM

En vue d'une autorisation, l'Agence de la biomédecine doit vérifier que le protocole de recherche répond aux **conditions posées par la loi** : finalité du protocole « susceptible de permettre des progrès thérapeutiques majeurs », « absence de méthode alternative d'efficacité comparable », intérêt pour la santé publique ou encore respect des conditions éthiques pour l'obtention, la recherche et la conservation des embryons.

Concernant **l'équipe de recherche**, elle vérifie qu'un certain nombre de conditions sont respectées telles que:

- la faisabilité du protocole,
- la pérennité de l'organisme et de l'équipe de recherche (compétence et expérience),
- les bonnes conditions matérielles de réalisation du protocole de recherche (locaux, équipements)
- la mise en œuvre des moyens et des dispositifs nécessaires pour garantir la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules embryonnaires.

Le décret fixe enfin à un mois le délai dont disposent les ministres chargés de la santé et de la recherche pour suspendre, retirer ou demander un nouvel examen de la demande d'autorisation, après communication de la décision du directeur général et de l'avis du conseil d'orientation.

3-6 - Les missions d'évaluation et de contrôle de l'ABM

Des missions d'évaluation et de contrôle incombent à l'Agence de la biomédecine : la loi du 6 août 2004 lui confie des pouvoirs d'inspection dans les domaines où elle délivre des autorisations et la dote d'un corps d'inspecteurs.

Le suivi et l'évaluation des recherches sur l'embryon sont possibles car elles sont placées sous la direction d'une personne responsable nommément désignée dans l'acte d'autorisation. Ce responsable a pour obligation de remettre un rapport annuel sur l'état d'avancement de la recherche pendant les cinq années de validité de l'autorisation et un rapport final.

En vue de garantir la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules embryonnaires faisant l'objet d'un projet de recherche ou conservés dans ce but, le décret exige de tout établissement autorisé, la tenue d'un registre des embryons et des cellules embryonnaires.

Quant à l'Agence de la biomédecine, le décret du 6 février 2006 lui confie la responsabilité de tenir un registre national des embryons et des cellules embryonnaires, qui reprend l'essentiel des informations figurant dans les registres des établissements.

Informations contenues dans le registre national tenu par l'ABM

- 1° Numéros d'autorisation et noms des établissements ou organismes autorisés à réaliser des recherches ou à conserver des cellules souches embryonnaires ;
- 2° Nom du responsable de la recherche ou de la conservation ;
- 3° Intitulé du protocole de recherche ;
- 4° Nombre d'embryons et de lignées de cellules embryonnaires faisant l'objet d'une recherche et leur code d'identification ;
- 5° Nombre et la désignation de lignées des cellules souches embryonnaires conservées

ou obtenues en cours de recherche ;
6° Résultats des analyses concernant les marqueurs biologiques d'infection ;
7° Lieu(x) de la recherche et de la conservation ;
8° Destination des embryons et cellules embryonnaires : recherche, cession ou destruction.

Les embryons et les cellules embryonnaires y sont répertoriés à l'aide d'un système de codification défini par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le code attribué, garantissant l'anonymat des couples dont les embryons sont issus, conservera un caractère réversible pour permettre la traçabilité des embryons et des cellules souches embryonnaires.

3-7 - Conditions d'autorisation d'importation et d'exportation

3-7-1) Tissus et cellules concernés par l'autorisation

Le décret du 6 février 2006 précise que sont concernés par cette autorisation d'importation et d'exportation, les tissus et cellules recueillis après interruption de grossesse et les cellules embryonnaires prélevées sur des embryons *in vitro* conçus dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP)*.

Le décret précise que toute autorisation est conditionnée au bon respect des principes fondamentaux prévus aux articles 16 à 16-8 du code civil pour l'obtention des tissus et cellules. Il s'agit, en particulier, du consentement libre et éclairé de la femme ayant subi une IVG* ou du couple géniteur dans le cas d'une AMP, sans qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne leur ait été alloué.

Dans la version initiale du décret, soumise à consultation du Conseil d'Etat, une des dispositions prévoyait l'interdiction de l'importation des cellules issues d'embryons conçus à l'étranger par clonage : il tirait les conséquences de l'interdiction de créer des embryons humains par clonage à des fins scientifiques ou thérapeutiques. Cette disposition a finalement été retirée, faute de texte explicite dans la loi pouvant lui servir de fondement. Une précision en a tout de même découlé : seules des cellules embryonnaires prélevées sur des embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une AMP, à l'étranger, peuvent être importées.

3-7-2) Délivrance de l'autorisation et établissements candidats

La loi du 6 août 2004 prévoit que pour toute importation et exportation de tissus et de cellules embryonnaires et fœtaux, une autorisation doit être délivrée par l'ABM, aux établissements candidats

Les structures pouvant bénéficier de l'autorisation d'importation et d'exportation sont mentionnées dans le décret. Il s'agit:

- des organismes titulaires de l'autorisation de procéder à une recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires,
- des organismes titulaires de l'autorisation de conserver des cellules souches embryonnaires,
- des organismes ayant déposé un protocole de recherche concernant des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux prélevés ou recueillis après interruption de grossesse.

L'importation et l'exportation de ces matériaux biologiques reposent sur la perspective de réalisation d'un protocole de recherche ou de conservation dans un but uniquement scientifique.

Ces autorisations sont délivrées par l'Agence de la biomédecine après avis de son conseil d'orientation. Les délais et conditions d'instruction des demandes d'autorisation sont semblables à ceux des protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires, les dossiers pouvant être déposés conjointement. L'autorisation délivrée est valable une année.

3-8 - Conditions d'autorisation de la conservation des cellules souches embryonnaires à des fins de recherche

La loi a créé un régime d'autorisation spécifique pour la conservation des cellules souches embryonnaires à des fins de recherche. La conservation des embryons revient aux centres d'assistance médicale à la procréation*.

Le décret prévoit que l'autorisation de conservation est une condition préalable à l'obtention de celle de procéder à une recherche sur des cellules souches embryonnaires, d'en importer ou d'en exporter. Des exigences similaires sont imposées à l'organisme demandeur de l'autorisation de conservation : il doit justifier que les cellules ont été obtenues dans le respect des principes fondamentaux prévus aux articles 16 à 16-8 du code civil (page 179), avec le consentement préalable du couple géniteur et sans qu'aucun paiement quelle qu'en soit la forme, ne leur ait été alloué.

L'autorisation de conservation, valable cinq ans, est délivrée par le directeur général de l'Agence de la biomédecine selon les mêmes modalités que l'autorisation de recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

Elles est conditionnée au respect des conditions de mise en œuvre de l'activité de conservation - conditions d'approvisionnement et de conservation des cellules -, au respect des dispositions relatives au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, au respect des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site et des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement.

Par ailleurs, l'ABM s'assure de la compétence de l'équipe chargée de l'activité de conservation (titres, diplômes, travaux, expérience), des conditions matérielles de conservation (locaux, équipements) et de la mise en œuvre de moyens et dispositifs garantissant la sécurité, la qualité et la traçabilité des cellules souches embryonnaires. Enfin, une attention particulière est portée sur le risque de contamination pour les organismes exerçant plusieurs activités sur le même site (activités de préparation, conservation, distribution, cession à des fins thérapeutiques, de tissus et de leurs dérivés ; et préparation de thérapie cellulaire autorisées par l'AFSSAPS*).

Livre I^{er} du Code civil
Titre 1^{er} « Du respect du corps humain »

Article 16

*(Loi n° 75-596 du 9 juillet 1975 art. 6 Journal Officiel du 10 juillet 1975)
(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 2 Journal Officiel du 30 juillet 1994)*

La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie.

Article 16-1

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Chacun a droit au respect de son corps.

Le corps humain est inviolable.

Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial.

Article 16-2

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Le juge peut prescrire toutes mesures propres à empêcher ou faire cesser une atteinte illicite au corps humain ou des agissements illicites portant sur des éléments ou des produits de celui-ci.

Article 16-3

*(Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)
(Loi n° 99-641 du 27 juillet 1999 art. 70 Journal Officiel du 28 juillet 1999 en vigueur le 1er janvier 2000)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 9 a Journal Officiel du 7 août 2004)*

Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui.

Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état

rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir.

Article 16-4

*(Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 21 Journal Officiel du 7 août 2004)*

Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine.
Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite.

Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée.

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.

Article 16-5

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles.

Article 16-6

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci.

Article 16-7

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Toute convention portant sur la procréation ou la gestation pour le compte d'autrui est nulle.

Article 16-8

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur ni le receveur celle du donneur.

En cas de nécessité thérapeutique, seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci.

Article 16-9

(inséré par Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 3 Journal Officiel du 30 juillet 1994)

Les dispositions du présent chapitre sont d'ordre public.

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
(Nouvelle partie Législative)

Chapitre III : Recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires

Article L2163-1

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 25 I Journal Officiel du 7 août 2004)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 a Journal Officiel du 7 août 2004)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 214-2 du code pénal ci-après reproduit :

Art. 214-2. - Le fait de procéder à une intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 Euros d'amende.

Article L2163-2

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 25 I Journal Officiel du 7 août 2004)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 a Journal Officiel du 7 août 2004)
(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit aux articles 511-1 et 511-1-1 du code pénal ci-après reproduits :

Art. 511-1. - Est puni de dix ans d'emprisonnement et de 150 000 Euros d'amende le fait de se prêter à un prélèvement de cellules ou de gamètes, dans le but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne, vivante ou décédée.
Art. 511-1-1. - Dans le cas où le délit prévu à l'article 511-1 est commis à l'étranger par un Français ou par une personne résidant habituellement sur le territoire français, la loi française est applicable par dérogation au deuxième alinéa de l'article 113-6 et les dispositions de la seconde phrase de l'article 113-8 ne sont pas applicables.

Article L2163-3

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-17 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-17. - Le fait de procéder à la conception *in vitro* ou à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 Euros d'amende.
Est puni des mêmes peines le fait d'utiliser des embryons humains à des fins industrielles ou commerciales.

Article L2163-4

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-18 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-18. - Le fait de procéder à la conception *in vitro* ou à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins de recherche est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 Euros d'amende.

Article L2163-5

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-18-1 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-18-1. - Le fait de procéder à la constitution par clonage d'embryons humains à des fins thérapeutiques est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 Euros d'amende.

Article L2163-6

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-19 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-19. - I. - Le fait de procéder à une étude ou une recherche sur l'embryon humain :
1° Sans avoir préalablement obtenu le consentement écrit et l'autorisation visés à l'article L. 2151-5 du code de la santé publique, ou alors que cette autorisation est retirée, suspendue, ou que le consentement est révoqué ;
2° Sans se conformer aux prescriptions législatives et réglementaires ou à celles fixées par cette autorisation,
est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 Euros d'amende.
II. - Le fait de procéder à une étude ou une recherche sur des cellules souches embryonnaires :
1° Sans avoir préalablement obtenu le consentement écrit et l'autorisation visés à l'article L. 2151-5 du code de la santé publique, ou alors que cette autorisation est retirée, suspendue, ou que le consentement est révoqué ;
2° Sans se conformer aux prescriptions législatives et réglementaires ou à celles fixées par cette autorisation,
est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 Euros d'amende.

Article L2163-7

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-19-2 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-19-2. - Est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 Euros d'amende

:

1° Le fait de conserver des cellules souches embryonnaires sans avoir obtenu l'autorisation mentionnée à l'article L. 2151-7 du code de la santé publique ou alors que cette autorisation est retirée ou suspendue ;

2° Le fait de conserver des cellules souches embryonnaires sans se conformer aux règles mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 2151-7 du même code ;

3° Le fait de céder des cellules souches embryonnaires à des organismes non titulaires de l'autorisation délivrée en application de l'article L. 2151-5 ou de l'article L. 2151-7 du même code ;

4° Le fait d'avoir cédé des cellules souches embryonnaires sans en avoir informé préalablement l'Agence de la biomédecine.

Article L2163-8

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 32 III Journal Officiel du 7 août 2004)

Comme il est dit à l'article 511-19-3 du code pénal ci-après reproduit :
Art. 511-19-3. - Est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 Euros d'amende le fait d'importer ou d'exporter, à des fins de recherche, des tissus ou des cellules embryonnaires ou foetaux sans avoir obtenu l'autorisation mentionnée à l'article L. 2151-6 du code de la santé publique.

<p style="text-align: center;">ANNEXE 2 : LISTE DES PERSONNES AUDITIONNEES OU ENTENDUES</p>
--

Jean-Claude AMEISEN: Médecin et chercheur ; Professeur d'immunologie à l'université Paris VII et au centre hospitalier Bichat ; Président du Comité d'éthique de l'INSERM

Jean-Pierre BAUD: Professeur de droit à l'Université de Nanterre - Paris X

Jean BARDET : Député du val d'Oise ; Professeur de médecine ; membre du comité consultatif national d'éthique ; membre de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Florence BELLIVIER: Professeure de droit à l'Université de Nanterre - Paris X

Anne-Lise BENNACEUR: Professeure d'hématologie biologique à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif

Dalil BOUBAKEUR: Recteur de la Grande Mosquée de Paris, Docteur en médecine

Christine BOUTIN : Députée des Yvelines et Vice-Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques

Edouard BREZIN: Président de l'Académie des sciences

Margaret BUCKINGHAM: Membre de l'Académie des sciences; directrice du département de biologie du développement à l'Institut Pasteur

Pascale BRIAND: Directrice générale de l'AFSSA à Maisons-Alfort, et ancienne présidente du comité *ad hoc* sur les autorisations de recherche sur les cellules souches embryonnaires

Anne CAMBON-THOMSEN: Directrice de recherche au CNRS et chercheur au sein de l'Unité 558 de l'INSERM - Toulouse

Carine CAMBY: Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

Carlos ROMEO-CASABONA : Professeur de droit pénal et Directeur de la Chaire Inter-Universitaire Fondation BBV à l'Université de Deusto et Bilbao en Espagne

Alain CORDIER: Président du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine; ancien directeur général de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Bernard DEBRE : Professeur de médecine et Député de Paris

Mireille DELMAS-MARTY: Professeure de droit, titulaire de la chaire d'études juridiques comparatives et internationalistes au Collège de France, et membre du Comité consultatif national d'éthique

Jean-Michel DUBERNARD : Député du Rhône ; président de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales à l'Assemblée nationale ; [chirurgien des Hôpitaux de Lyon et professeur des Universités](#)

Louis DUBERTRET: Professeur de médecine; dermatologue à l'hôpital Saint-Louis à Paris

Yvon ENGLERT : Chef du service de Gynécologie-Obstétrique à l'hôpital Erasme à Bruxelles ; Directeur du Laboratoire de Recherches en Reproduction Humaine et Président du D.E.S. de Gynécologie-Obstétrique à la faculté de médecine. Ancien Président du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique

Anne FAGOT-LARGEAULT: Membre de l'Académie des sciences, Professeure titulaire au Collège de France de la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales

Marianne FAUCHEUX: Chef de la division Innovation et Biotechnologie au Ministère délégué à l'Industrie

René FRYDMAN: Gynécologue obstétricien; Professeur de médecine spécialiste de la fécondation in vitro et du diagnostic préimplantatoire

Alain FISCHER: Professeur d'immunologie à l'Université Paris V; chef du service "Immunologie et hématologie pédiatriques" à l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris. Directeur de l'Unité 429 ("Développement normal et pathologique du système immunitaire") de l'INSERM; directeur de l'Institut des maladies rares.

Hélène GAUMONT-PRAT: Professeure de droit à l'Université d'Amiens, et membre

du Comité consultatif national d'éthique

Francis GIRAUD : Sénateur des Bouches du Rhône ; Professeur de médecine ; membre de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Eliane GLUCKMAN: Professeure de médecine, spécialiste des cellules hématopoïétiques et leucémies, sang de cordon à l'hôpital Saint Louis à Paris

Francisco GRACIA: Directeur de l'Institut de Santé Carlos III à Madrid, en Espagne

Didier HOUSSIN : Directeur général de la Santé

Claude HURIET : Professeur de médecine ; ancien Sénateur rapporteur de la première loi de bioéthique en 1994, et président de l'Institut Curie

Pierre JOUANNET: Professeur de médecine; chef du service de biologie de la reproduction à l'hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul

Axel KAHN: Directeur de l'Institut Cochin de Génétique Moléculaire; chercheur à l'INSERM

Gabriel KELLER : Ambassadeur missionné par le Ministère des Affaires étrangères pour suivre les dossiers relatifs à la bioéthique dans l'ensemble des instances internationales

Bartha Maria KNOPPERS: Professeure de droit à l'Université de Montréal au Québec

Julia KRISTEVA: Psychanalyste et écrivain. Membre du Conseil scientifique du CNRS, du Conseil économique et social - Professeure à l'Université Paris VII-Denis Diderot, titulaire de la chaire de théorie de la Littérature à l'Institut Universitaire de France

Nicole LE DOUARIN: Professeure au Collège de France

Richard LISCIA : Rédacteur en chef du journal *"Le Quotidien du médecin"*

Laurence LWOFF : Administratrice adjointe au département de bioéthique du conseil de l'Europe

Etienne MARTIN : Professeur de médecine en retraite ; protestant libéral

Bertrand MATHIEU: Professeur de droit à l'Université Paris 1 Panthéon Sorbonne, Directeur du centre de recherches de droit constitutionnel

Jean-François MATTEI: Ancien Député, Rapporteur des lois de bioéthique 1994 et

ancien Ministre de la Santé, Président de la Croix rouge française

Philippe MENASCHE: Chirurgien cardiaque à l'hôpital Georges Pompidou et Directeur d'une Unité de l'INSERM sur les cellules souches musculaires et les pathologies cardiaques

Michel MORANGE: Biologiste moléculaire et historien des sciences. Professeur de biologie à l'Université Paris VI et à l'Ecole Normale Supérieure

Arnold MUNNICH: Pédiatre et généticien; Professeur de génétique à l'Université Paris V, membre de l'Académie des Sciences

François PATOU: Professeur de médecine, Spécialiste de la chirurgie générale et endocrinienne à l'Hôpital Claude Huriez - Lille

Valérie PECRESSE : Députée des Yvelines ; Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques

Denys PELLERIN: Professeur de médecine, Président de l'Académie de Médecine

Marc PESCHANSKI: Directeur de recherche de l'Unité 421 de l'INSERM "Neuroplasticité et thérapeutique"

Alain PRIVAT: Professeur de médecine; spécialiste des cellules souches au sein de l'Unité 583 de l'INSERM à Montpellier

Edith PUCHELLE: Chercheur au sein de l'Unité 514 de l'INSERM à Reims, spécialiste de la régénération de l'épithélium respiratoire

Jean Paul RENARD: Directeur de l'unité de biologie du développement et biotechnologie de l'Institut national de la recherche agronomique

Anne ROUBAN: Membre du bureau chimie au Ministère délégué à l'Industrie

Philippe ROUVILLOIS: Ancien membre du Conseil économique et social, Membre du CCNE

José-Alain SAHEL: Professeur de médecine, spécialiste de la rétine au sein de l'unité 592 à l'INSERM

Roger-Gérard SCHWARTZENBERG : Député ; ancien Ministre de la Recherche

Alain SENIOR: Rabbín de la synagogue de Créteil

Didier SICARD : Professeur de médecine à l'Université René Descartes et chef de service de médecine interne à l'hôpital Cochin. Président du Comité consultatif

national d'éthique

Spiros SIMITIS: Ancien président du comité d'éthique allemand, Professeur de droit à l'Université de Francfort

Claude SUREAU: Gynécologue obstétricien, Membre du Comité Consultatif National d'Éthique et Président honoraire de l'Académie nationale de médecine.

Jean-Hugues TROUVIN: Directeur de l'évaluation des médicaments à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ali TURHAN: Professeur de médecine; hématologue à l'hôpital de Poitiers

Bruno VARET : Professeur de médecine ; chef du service hématologie adultes à l'hôpital Necker

Michel VEKEMANS : Embryologiste, Professeur de médecine à l'Hôpital Necker; chef du service de cytogénétique

Monseigneur André VINGT-TROIS: Archevêque de Paris

Anne WEBER-BENAROUS: Chercheur au sein de l'unité 804 de l'INSERM, au Kremlin-Bicêtre

Bertrand WEIL : Doyen honoraire de la faculté de médecine de Créteil

Augustin ZAPATA : Directeur du département de Recherche en thérapie cellulaire et médecine régénérative au Ministère de la Santé espagnol

ANNEXE 3 : CONTRIBUTIONS

Contribution de Jean BARDET, Professeur de médecine. Député et
membre du comité consultatif national d'éthique

Paris, le 22 février 2006

Monsieur le Président, Mes Chers Collègues,

Ce projet de loi a comme objectif de favoriser la recherche en France en stimulant et en responsabilisant à la fois les chercheurs et les organismes de recherche.

Notre Président-rapporteur a insisté ce matin sur la dimension européenne de la recherche si elle voulait être concurrentielle avec les Etats-Unis et les pays émergents. Un amendement 26 AC a même été voté disant que le haut conseil « veille à assurer la cohésion de ses recommandations avec les actions menées dans l'espace européen de la recherche ».

C'est pourquoi je pense qu'il ne faut pas que la recherche française soit bridée par des considérations propres à notre pays dont je comprends les raisons mais dont je me pose la question de l'opportunité dans la mesure où d'autres pays européens, dont je n'ai pas de raison a priori de penser qu'ils soient plus ou moins éthiques que nous, n'ont pas fixé les mêmes règles.

La loi sur la bioéthique votée par l'assemblée nationale en première lecture à une très large majorité le 22 .01.2002 autorisait les recherches sur les cellules souches

embryonnaires et chargeait l'agence de la biomédecine de faire des propositions dans le domaine du clonage dit « thérapeutique ».

En deuxième lecture, la loi sur la bioéthique du 6.08.2004 interdisait en son article 22, toute recherche sur le clonage thérapeutique. L'article 511-2 du code pénal assujettit cette interdiction à une peine de prison de 7 ans et une amende de 100.000 Euros.

Cette loi a aussi interdit la recherche sur les embryons humains surnuméraires obtenus par fécondation in vitro, tout en l'autorisant sur une période de 5 ans sur les embryons importés sous certaines conditions ce qui sur le plan éthique prête à réflexion.

Depuis cette date des chercheurs de Grande-Bretagne, de Belgique et de Corée du Sud, même si les résultats de ces derniers sont sujets à caution, se sont lancés dans la voie du clonage « thérapeutique ».

Ce terme est d'ailleurs mauvais car il laisse supposer que dans un avenir proche, ce type de recherches aboutira à des retombées tangibles et susceptibles de donner des espoirs à des malades atteints de certaines maladies incurables. Aussi faut-il lui préférer les termes de clonage « non reproductif » ou de clonage « scientifique ».

L'interdiction faite aux chercheurs français, qui ont toujours été en avance dans ce domaine de la biologie, de faire des recherches sur ce sujet, leur donne un retard scientifique considérable.

De plus alors que notre pays souffre actuellement d'une perte d'emplois dans des professions à faible valeur ajoutée du fait des délocalisations dans les pays où la main d'œuvre est à bas coût, ce n'est qu'en développant des techniques de pointes qu'il pourra rivaliser avec les pays émergents.

Il est donc capital que nos chercheurs ne soient pas bridés par des règles dites « d'éthique » dont la valeur est discutable puisqu'elles ne sont pas acceptées par nos plus proches voisins, Grande-Bretagne et Belgique dont l'éthique n'a pas à priori de raisons d'être moins rigoureuse que la nôtre.

Il ne faudrait pas que notre pays par excès de rigueur institue sous une forme moderne, une inquisition qui a condamné en son temps Galilée, Harvey et plus proche de nous un pouvoir en place qui a condamné Pasteur et Darwin.

Je sais que le premier ministre a nommé notre collègue le Professeur Pierre-Louis FAGNIEZ, parlementaire en mission, et je ne doute pas du sérieux de son travail et de ses conclusions, mais je ne sais pas si son rapport fera réellement évoluer la situation dans la mesure où le comité consultatif national d'éthique a déjà émis un avis favorable sur le sujet, dans la mesure où mes collègues Alain CLAEYS et Claude HURIET ont déjà fait en 2000, au nom de l'office parlementaire d'évaluation des

choix scientifiques et technologiques, un rapport sur ce sujet et où 9 prix Nobel français ont signé une pétition allant dans ce sens.

En se privant des retombées que les recherches sur le clonage non reproductif pourraient avoir, la France se pénalise tant dans le domaine scientifique que dans le domaine économique.

De plus, alors que cette loi, et le ministre l'a rappelé hier, a aussi pour but de faire revenir dans notre pays les chercheurs qui se seraient expatriés pour diverses raisons.

Quel serait le statut d'un jeune chercheur français qui aurait travaillé en Angleterre sur le clonage scientifique et qui souhaiterait revenir en France ou qui viendrait temporairement en France pour faire part à un colloque scientifique de ses travaux ou passer ses vacances ? Serait-il jeté en prison ?

Et quel serait aussi le statut de ce chercheur qui aurait déposé ses brevets, puisque l'objet de cette loi est aussi de valoriser la recherche et qui reviendrait en France ? S'il n'est pas directement jeté en prison, pourrait-il vivre des royalties qu'il toucherait ?

C'est pourquoi j'ai déposé cet amendement visant à autoriser le clonage scientifique.

Contribution de Christine BOUTIN, Député des Yvelines, Présidente
du Forum des républicains sociaux

Le 30 mars 2006

Monsieur le Président,

Je suis très honorée d'intervenir devant vous aujourd'hui dans le cadre de votre mission relative aux recherches sur les cellules souches et tiens à vous remercier de m'avoir invitée à vous faire part de ma réflexion. Je vois dans cette invitation une reconnaissance de mon expérience parlementaire depuis 20 ans sur le sujet de la bioéthique. Permettez-moi aussi d'y voir un signe d'ouverture : on a trop souvent voulu réserver la réflexion sur la bioéthique aux seuls scientifiques, alors que de nombreux experts dans d'autres domaines sont directement concernés (philosophes, théologiens, politiques, juristes, sociologues...), et que le débat sur la bioéthique doit au contraire être un débat citoyen au sens le plus noble du terme, tant il concerne la personne humaine, toute personne, et l'avenir de l'humanité.

Loin de moi la volonté de dénigrer les « scientifiques », bien au contraire ! Je suis passionnée par les progrès scientifiques, par l'esprit d'innovation qui caractérisent les chercheurs, leur volonté d'aller toujours plus loin dans la connaissance de l'être humain... Je suis aussi émerveillée de constater que l'on ne vient jamais à bout de cette connaissance, que l'infiniment petit et l'infiniment grand semblent véritablement infinis ! On ne connaîtra jamais tout de la complexité et de la beauté de l'être humain... Constatons cependant que dans l'histoire du monde, il y a eu des périodes où l'idée de progrès, fut-il scientifique, a parfois fait fi de l'intérêt des hommes. Je pense par exemple aux méthodes employées pour guérir très

provisoirement le Roi Henri II¹⁸⁶, je pense aux expérimentations plus récentes sur les hommes dans les camps de concentration. La perspective de découvertes, territoriales ou scientifiques, voire même thérapeutique, peut parfois nous aveugler sur la légitimité des moyens utilisés. C'est de cela dont je veux m'entretenir avec vous.

La question que vous avez à vous poser dans le cadre de votre mission est très simple : les recherches sur les cellules souches humaines et le clonage dit thérapeutique portent-ils atteinte à la dignité de la personne humaine et à l'égalité des hommes entre eux ? Portent-ils atteinte à la démocratie ? Cette question nous oblige à nous poser d'autres questions, sur la place de la de la vie et de la mort dans notre société, sur leur acceptation, sur l'inégalité des hommes face à la maladie... C'est bien ce qui est passionnant dans ce débat et qui nous pousse dans nos limites. Accepter de rentrer dans ce débat difficile, c'est accepter l'exigence et la grandeur de notre responsabilité parlementaire.

Les cellules souches humaines peuvent provenir de différentes origines, embryonnaires et non embryonnaires. Je me concentrerai aujourd'hui sur les cellules souches issues d'embryon. Ce sont elles qui me paraissent poser la problématique : leur utilisation suppose leur prélèvement d'un embryon produit expressément ou d'un embryon dit « surnuméraire » obtenu en surnombre lors du processus de fécondation in vitro, et provoque la destruction de l'embryon en question. Ces embryons ne pourront donc jamais permettre la naissance d'un enfant. Les cellules extraites peuvent être reproduites et donner ce que l'on nomme des lignées de cellules souches. Dans des perspectives thérapeutiques, ce type de recherche ou d'expérimentation se heurte à la base au problème de compatibilité avec les personnes malades. C'est ainsi que la recherche sur les embryons est difficilement dissociable des techniques de clonage qui à terme pourraient éventuellement résoudre ces problèmes de compatibilité.

La technique de clonage utilisée déjà pour certains mammifères dont la plus célèbre réalisation fut la naissance de la brebis Dolly ouvrirait la voie à la création d'embryons porteurs du patrimoine génétique de la personne que l'on tenterait de soigner. Le clonage embryonnaire, qu'il soit thérapeutique ou reproductif (la distinction étant simplement fondée sur l'utilisation que l'on fera des clones et non de leur nature), consiste à créer un embryon par introduction d'un noyau d'une cellule différenciée dans un ovule énucléé. Lorsqu'il est thérapeutique, il a pour finalité de produire des tissus totipotents compatibles avec le donneur de la cellule différenciée afin de le guérir. Les embryons ainsi créés verraient leur développement interrompu après que l'on ait retiré les cellules souches. Nous savons qu'aujourd'hui

¹⁸⁶ En 1559, le roi de France Henri II fut grièvement blessé dans un tournoi de chevalerie. La lance en bois de son adversaire s'était brisée et un morceau avait pénétré au travers de la visière du casque et s'était planté dans son œil. Que fit-on ? Les médecins, parmi lesquels le grand Ambroise Paré, hésitaient sur la conduite à tenir à propos de ce bout de bois. Avant toute intervention sur le visage royal, ils allèrent chercher quelques prisonniers. Après leur avoir infligé des blessures aussi proches que possible de celle du roi, ils entreprirent sur leurs crânes des expérimentations. Ces recherches à visée thérapeutique, du moins pour le souverain blessé, n'empêchèrent pas ce dernier de succomber une dizaine de jours plus tard

les perspectives thérapeutiques sont très hypothétiques. La question posée est donc la même que dans le cas de l'utilisation de cellules souches embryonnaires.

Afin de donner une perspective à notre réflexion, il est important de revenir sur les techniques qui ont précédé le clonage et l'utilisation de cellules souches embryonnaires et qui ont en quelque sorte « préparé le terrain ».

Tout d'abord, si nous sommes aujourd'hui en mesure d'envisager ces deux technologies, c'est parce que l'embryon humain existe « en dehors » du corps humain depuis les techniques de Fécondation In Vitro et des recherches pour remédier aux question d'infertilité en permettant la fécondation en dehors du corps humain et de l'acte sexuel... Les lois françaises sur les procréations médicalement assistées ont autorisé dès 1994 la création d'embryons surnuméraires (ce qui n'était pas indispensable aux fins de procréation, mais intéressant dans des perspectives plus lointaines de recherche) et nous ont fait rentrer dans la logique du « projet parental ». Il s'agissait d'un choix qui n'avait rien d'évident puisque d'autre pays, par respect pour la dignité de la personne humaine, ont interdit cette pratique. Le projet parental fait dépendre l'existence d'une personne humaine de la reconnaissance qu'on lui porte, le droit de vie d'un embryon devient dépendant du regard qu'on lui porte et du projet que l'on a sur lui.

Ensuite, la problématique de l'embryon provient de l'irrésistible curiosité de l'homme et de notre désir de connaître l'origine et la réalité biologique humaines. Cette curiosité nous a amenés à « sortir » l'embryon du corps humain.

Enfin, la raison pour laquelle la science cherche à faire la lumière sur la réalité biologique ne relève pas uniquement de la curiosité mais aussi d'une volonté de guérir les maladies et d'alléger les souffrances.

Une triple logique nous a conduit à « sortir » l'embryon du corps humain : la logique du désir (désir légitime qui est un alibi de la volonté : puisque je veux un enfant), la logique du sentiment (qui s'appuie sur la générosité : puisque je fais plaisir en permettant à un couple d'avoir un enfant), la logique du progrès (qui s'appuie sur les possibilités de la science : puisque je peux).

La question qui nous est posée est donc de savoir si la conception de la vie embryonnaire en laboratoire pour répondre à l'infertilité et la destruction de la vie embryonnaire en laboratoire pour répondre à la mortalité ou à la maladie est un progrès ou une régression. C'est le cœur de la problématique. Le défi qui nous attend est d'y répondre de façon rationnelle.

Partons de l'expérience de la maladie et de la souffrance qui conduit les chercheurs à vouloir s'engager dans la recherche sur l'embryon. Il est vrai que l'on ne peut pas toujours expliquer pourquoi, entre deux enfants de même âge qui jouent dans la même cour de récréation, l'un va contracter une maladie mortelle et l'autre n'aura que la varicelle. Le médecin ou le chercheur pourra expliquer comment la maladie s'est développée mais ne pourra donner aucune réponse sur les raisons pour lesquelles un enfant succombera à une maladie mortelle et l'autre guérira d'une maladie bénigne. A l'âge de la science moderne, nous devons faire face au fait que la nature nous apparaît à la fois ordonnée et absurde. Elle nous apparaît ordonnée

parce que nous pouvons comprendre comment fonctionnent certains systèmes biologiques et comment ils échouent, et en comprenant leur fonctionnement, nous pouvons parfois remédier à leur dysfonctionnement. Mais la nature peut nous apparaître absurde lorsqu'elle accable certaines personnes sans aucune raison et pas d'autres. La nature peut nous sembler amoral ou même immoral : elle n'accable pas les « méchants » pour sauver les « gentils »... Les médecins sont jetés dans un monde qui peut apparaître irrationnel et doivent faire face à l'irrationalité et l'inégalité de la maladie. Et en ce sens, on peut comprendre que les chercheurs veuillent utiliser tous les moyens possibles pour remédier à cette injustice et donner une chance à chacun de vivre et de s'épanouir.

Certains pourraient argumenter qu'il est vain de consacrer autant d'énergie et de moyens à la guérison de toutes les maladies, puisque toutes ces victoires ne sont que provisoires, et qu'à la fin du compte, nous finirons tous par mourir... Un tel raisonnement, s'il nous oblige à réfléchir à la finalité de nos actes, risquerait de nous enlever toute raison de vivre et de se soucier du bien de l'autre. N'oublions pas néanmoins que si personne ne mérite d'être malade, personne ne mérite non plus de vivre éternellement. La recherche d'une bonne santé et le rejet de la mort n'est pas la finalité de la vie humaine et la moralité de la vie humaine.

Avec les progrès de la biotechnologie, la médecine va gagner progressivement des victoires sur ces « injustices de la nature » ; nous parviendrons à guérir de plus en plus de maladies, mais la science ne nous permettra jamais de remédier à la mort. Les médecins continueront donc toujours à exercer leur double rôle : guérir le plus longtemps possible, et soigner ou soulager la douleur lorsqu'il n'y a plus de remède. Mais que se passe-t-il lorsque ces deux rôles sont en conflit ? Si le soin porté à des malades en phase terminale coïncide avec le soin porté à des malades qui peuvent être guéris ? Si les organes des premiers peuvent permettre de sauver les seconds et leur permettre de continuer à vivre ? Si l'objectif de la médecine est de contrecarrer les absurdités de la nature autant que possible, est-il rationnel de laisser mourir un adolescent plutôt que d'utiliser les organes vitaux d'un enfant de 6 ans qui est mourant pour le sauver ? Est-ce que l'obligation de prendre soin de cet enfant en phase terminale doit faire obstacle à la recherche de remèdes pour de nombreux patients qui souffriront dans le futur ? On peut constater que si la mort naturelle peut apparaître amoral, l'acceptation de la mort est souvent nécessaire afin de prévenir l'immoral.

On voit bien qu'il est moralement évident que l'on doit accepter la mort plutôt que d'arracher les organes vitaux d'un vivant. C'est évident pour ce vivant qui nous ressemble, que nous connaissons, auquel nous sommes liés affectivement. Mais qu'en est-il de ceux qui nous ressemblent moins ? Faut-il accepter la mort plutôt que d'arracher les cellules souches des embryons, qui ne nous ressemblent pas, avec lesquels nous n'avons pas de lien affectif ? L'acceptation de la mort dans ce cas serait-elle rationnelle ou irrationnelle ? Nous touchons au cœur de la problématique.

Et cela nous amène à nous pencher sur le premier des principes de toute démocratie : le principe d'égalité. Si nous n'utilisons pas certains êtres humains comme matériau

de recherche au profit d'autres êtres humains, c'est bien parce que toute personne bénéficie d'une égale dignité, quelle qu'elle soit, quels que soient sa race, son origine, son état de santé, son âge, son handicap, sa dépendance...

Toute personne bénéficie d'un droit aux soins et sa dignité n'est pas fonction du regard que l'on porte sur elle, ni de ses activités ou de son intelligence ; la dignité d'une personne est intrinsèque à sa nature de personne humaine, ce n'est pas un attribut qui peut être mesuré en fonction de ses actions mais une caractéristique de son être même. L'égalité de tous les hommes est le fondement de notre démocratie ; précisons que ce principe peut être défendu de façon rationnelle mais pas forcément prouvé de façon rationnelle. C'est un principe auquel nous croyons, vers lequel nous tendons et que nous cherchons à mettre en œuvre et à améliorer, c'est un principe qui dépend de nos lois, de nos actions, de notre attitude. L'égalité n'est pas un fait aussi indiscutable scientifiquement que celui du phénomène de la pesanteur.

Pour ceux qui acceptent ce principe d'égalité de tous, la question est de savoir si l'embryon a droit à cette égalité, si l'embryon doit être traité comme une personne ou bénéficier d'une moindre protection. On en revient à l'éternelle question de savoir quand commence la vie humaine... A la naissance, à la fécondation, à l'apparition de la première forme humaine, du premier sillon, à la formation de l'intelligence ?... Si l'on revoit tout le processus du développement humain, le moment le plus déterminant et le plus définitif est celui de la fécondation. Avant la fécondation, il n'y a clairement pas présence d'être humain : il y a un ovule et un spermatozoïde (ou un ovule et un noyau d'une cellule différenciée dans le cas du clonage). J'étais autrefois un zygote, mais je n'ai jamais été un ovule ou un spermatozoïde ! Les gamètes qui ont produit ma personne auraient pu produire une autre personne. Il y a évidemment d'autres étapes clefs dans le développement de l'être humain, mais aucune n'est aussi radicale et significative que celle de la fécondation et aucune ne marque l'arrivée d'une nouvelle personne ; ils signifient l'apparition de nouvelles caractéristiques d'une personne humaine. Refuser la condition d'être humain avant certaines étapes (telles que la naissance ou la formation du cerveau etc) c'est remettre en cause le principe d'égalité de tous les hommes entre eux, c'est soumettre ce principe à des conditions utilitaristes ou affectives. C'est affaiblir le principe d'égalité, c'est le rendre conditionnel et relatif.

Pour ceux qui croient que tous les êtres humains bénéficient d'une égale dignité, quels que soient leur taille, leur intelligence ou leur niveau de dépendance, la réponse la plus rationnelle est d'affirmer que la vie commence à la conception. Dans cette perspective, il est tout aussi rationnel d'affirmer que l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou le clonage thérapeutique porte atteinte à l'égalité inhérente de tous les êtres humains. Et à ceux qui rétorqueraient que c'est une position dogmatique, on peut répondre que le principe d'égalité est tout aussi dogmatique.

Certes, l'utilisation d'embryons avec la destruction de ces embryons, peut être considérée comme une activité « rationnelle » à des fins « rationnelles » : elles impliquent un certain nombre d'hypothèses qui doivent être émises et testées,

vérifiées, à des fins thérapeutiques, afin de trouver des moyens de guérir certaines maladies. Mais cela part du principe flou que la personnalité humaine n'apparaît pas à la conception, mais à un stade que personne ne s'accorde à définir. Cette justification relève davantage de la sensibilité : la personnalité humaine d'un être dépend de sa ressemblance avec moi, du projet que je porte sur lui, ou de l'amour que je lui porte. Cette justification ne peut pas être qualifiée de « rationnelle ».

La justification de l'utilisation d'embryons à des fins thérapeutiques pourraient aussi se trouver dans le refus pur et simple du principe d'égalité entre tous les êtres humains, ou que cette égalité dépend d'un certain nombre de caractéristiques : cette prise de position ne relève pas de la sensibilité, mais bien de la raison. Elle remet simplement en cause le principe fondateur de la démocratie moderne. Et après tout, pourquoi ne pas remettre en cause notre foi dans la démocratie ? Pourquoi ne pas prendre acte de l'inégalité des hommes entre eux et renoncer à chercher à améliorer les conditions de vie de tous les hommes et le respect de toute personne ? C'est le choix des régimes totalitaires.

C'est en fait un choix politique qui doit nous contraindre à une cohérence : soit l'égalité est un principe fondateur, soit il ne l'est pas, et notre organisation sociale, notre législation, notre système de santé sont déclinés en toute cohérence en fonction de ce choix initial et rationnel. Le refus du respect de la dignité de tout être humain dès la conception a des conséquences inimaginables sur toute notre pensée, notre société, notre modèle social, notre régime politique : si l'être humain n'est pas respecté dès sa conception, et qu'aucun autre point de départ ne peut être défini de façon rationnelle et scientifique pour mettre en œuvre ce principe d'égalité (que l'on nous prouve le contraire !), cela signifie que ce point de départ devient aléatoire, voire même idéologique. L'être humain est soumis à des logiques utilitaristes, même à des fins thérapeutiques, même sous prétexte de sauver d'autres personnes : dans ce contexte, il y a des hommes et des sous-hommes. C'est la logique du « bébé médicament » que nous avons consacrée dans notre dernière loi bioéthique. Il y a des êtres humains qui ont une valeur pour eux-mêmes, et d'autres qui ont une valeur dans leur utilité pour des êtres humains supérieurs.

C'est une nouvelle forme d'esclavage, un esclavage plus soft, moins visible. Il n'y pas si longtemps que l'esclavage a été aboli. Il n'y pas si longtemps que les noirs sont reconnus comme de vrais hommes. On est scandalisé de penser que l'on ait pu se poser la question de savoir si les indiens et les « noirs » étaient des hommes, alors que la seule caractéristique qui les distingue des « blancs » est justement la couleur de leur peau.

Je suis bien consciente que je n'arriverai pas à vous émouvoir en revendiquant la liberté des embryons, leur droit de vivre, leur droit à l'égalité. Ils ne nous ressemblent même pas au début de leur développement. Et je ne cherche pas à vous émouvoir, car justement je ne veux pas que nos choix politiques soient orientés par notre émotion, mais par notre raison, par notre foi dans la démocratie et dans l'inconditionnalité du principe d'égalité. Prenons bien conscience de la cohérence à laquelle nous oblige cette question de l'utilisation de cellules souches embryonnaires : soit nous l'acceptons et c'est toute la chaîne du respect de la vie qui est remis en cause, c'est le regard que l'on porte sur tout enfant, le regard que l'on

porte sur toute personne, c'est la logique du « bébé-médicament », la logique de la distinction de plus en plus nette entre la procréation et la sexualité, la logique de la gestation extérieure au corps de la femme, la logique de la production d'êtres humains en fonction de nos besoins économiques... Ce n'est malheureusement plus une fiction. Cela confortera l'acceptation que certaines vies valent plus la peine d'être vécues que d'autres, cela nous entraîne dans la logique grandissante de l'inégalité grandissante entre différentes catégories de personnes... Soit on refuse l'utilisation des cellules souches embryonnaires et l'on conforte par ce biais notre principe de respect de la dignité de toute personne, le principe de l'égalité de tous les hommes entre eux, ce fondement de notre démocratie.

C'est une question de choix politique et de volonté politique. Les chercheurs sont dans leur logique de plus grande découverte et de recherche de solutions pour en venir à bout de certaines maladies et ils ont raison. Il revient au politique de délimiter les frontières de ce qui peut être acceptable dans le système politique démocratique auquel nous adhérons. Il ne s'agit pas pour nous d'interdire la recherche mais de savoir l'orienter et encourager les recherches qui sauront participer à un monde plus juste, où chaque homme est respecté en tant que tel, où le plus fragile trouvera sa place. Il existe des alternatives à l'utilisation des cellules souches embryonnaires ou du clonage thérapeutique qui peuvent être prometteuses si l'on vient bien orienter les recherches en ce sens et orienter le financement vers ces recherches. Refuser l'expérimentation sur les embryons, ce n'est pas refuser de soigner : c'est fixer un cadre, avec certaines exigences de respect de tout être humain, c'est au contraire mettre toute son énergie et sa créativité dans les recherches pour mieux soigner avec des technologies toujours plus performantes, qui peuvent mieux servir l'humanité et non l'asservir.

Contribution de Bertrand Mathieu

Professeur à l'Université Panthéon Sorbonne (Paris I). Directeur du
centre de recherches de droit constitutionnel

Paris, le 27 avril 2006

Les problèmes juridiques posés par l'utilisation de cellules humaines pluripotentes tiennent essentiellement à l'origine de ces cellules lorsqu'elles proviennent d'un embryon et que leur prélèvement conduit à la destruction de cet embryon, et éventuellement à sa création.

Ces embryons, utilisés à des fins de recherche, peuvent être, soit des embryons surnuméraires, obtenus dans le cadre du recours à l'assistance médicale à la procréation, soit des embryons créés spécifiquement à cette fin, cette dernière hypothèse renvoyant à la question du clonage dit « thérapeutique ».

Pour aborder cette dernière question, je partirai du droit positif français relatif à la recherche sur l'embryon avant d'envisager comment une évolution de la législation tendant à autoriser, fût ce sous certaines conditions ou à titre dérogatoire, le clonage thérapeutique pourrait s'intégrer dans cette logique ou serait, au contraire, susceptible de constituer une rupture.

I-La logique du droit positif français

Jusqu'en 2004, la loi française interdisait toute recherche sur un embryon vivant. L'ancien article L 152-8 du CSP fixait la règle selon laquelle toute expérimentation sur l'embryon est interdite. Il prévoyait seulement, qu'à titre exceptionnel, et sous certaines conditions, des études à finalité médicale, et qui ne portent pas atteinte à l'embryon, peuvent être menées. Le législateur avait jugé cette interdiction assez fondamentale pour inscrire dans le code pénal des sanctions

sévères en cas de violation (art; 511-19 peines de sept ans d'emprisonnement et de 700 000 francs d'amende). En 2004, la loi autorise, de manière dérogatoire, et encadre la recherche sur les embryons surnuméraires, mais interdit le recours au clonage thérapeutique. Avant de revenir sur le régime juridique applicable à cette pratique et sur les perspectives d'une évolution du droit concernant la prohibition du clonage thérapeutique, il convient d'analyser la manière dont cette question se pose en termes de droits fondamentaux.

A-La question de principe de la compatibilité entre l'autorisation de recherches sur l'embryon et le principe de dignité

La question de la recherche sur l'embryon se pose en des termes radicalement différents de celle relative à l'interruption volontaire de grossesse et même de celle relative à la destruction des embryons surnuméraires inutilisés. Dans le premier cas, il s'agit de concilier la protection de la vie de l'embryon dès son commencement et la liberté personnelle de la mère. C'est au sein du système des droits fondamentaux que l'arbitrage est opéré. La destruction des embryons surnuméraires pose une question plus difficile à résoudre. Elle pourrait cependant s'analyser comme l'absence d'une obligation relative au prolongement artificiel d'une vie qui ne peut déboucher sur la naissance d'une personne.

La recherche sur l'embryon ne s'inscrit pas dans cette logique, elle conduit à utiliser l'embryon humain comme matériau de recherche à une fin d'intérêt collectif. Cette utilisation pose problème au regard du principe de dignité. En effet, d'une part, si certains droits, comme le droit à la vie, peuvent être conciliés avec d'autres exigences de même niveau, tel n'est pas le cas s'agissant des exigences qui forment le cœur même du principe de dignité. D'autre part, les droits ou les intérêts qui pourraient justifier une telle limitation, droit à la santé ou développement de la recherche, ne sont pas de nature individuelle mais de nature collective. Or, la Convention bioéthique du Conseil de l'Europe (article 2), comme la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'Unesco (article 3-2) proclament que « l'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science ».

La question essentielle est de savoir si les embryons humains, quel que soit leur stade de développement, sont protégés au nom du principe de dignité. A cette question le Conseil constitutionnel a apporté une réponse ambiguë.

B-La position ambiguë du Conseil constitutionnel français

Le Conseil constitutionnel dans sa décision 94-343-344 DC a précisé que le législateur a pu considérer que le droit à la protection de sa vie dès le commencement n'était pas applicable aux embryons in vitro. On en a déduit, peut être un peu rapidement, que le principe de dignité ne leur était pas applicable. « Considérant que le législateur a assorti la conception, l'implantation et la conservation des embryons fécondés in vitro de nombreuses garanties ; que cependant, il n'a pas considéré que devait être assurée la conservation, en toutes circonstances, et pour une durée indéterminée, de tous les embryons déjà formés ; qu'il a estimé que le principe du respect de tout être humain dès le commencement de sa vie ne leur était pas applicable ». Cette formulation est ambiguë. En effet, le Conseil précise tout à la fois,

explicitement, que le principe de respect de l'être humain dès le commencement de la vie n'est pas une exigence constitutionnelle qui s'applique aux embryons surnuméraires et, implicitement, que la Constitution exige que ces embryons bénéficient d'une certaine protection. Or le respect de la vie de l'embryon constitue une garantie légale du principe de dignité, il n'en constitue pas la substance. D'autre part, le Conseil se prononce à propos d'un texte qui ne concerne pas l'utilisation des embryons à des fins de recherche. Un autre argument nous semble devoir être retenu, celui selon lequel le législateur ne peut déterminer librement la portée d'un principe ou d'une exigence constitutionnelle qui s'imposent à lui.

En revanche en 2004, à propos de la loi autorisant la recherche sur l'embryon, le Conseil ne s'est pas saisi lui-même de cette question qui n'avait pas été soulevée par les requérants.

Si le Conseil constitutionnel fait preuve en la matière d'une réserve que l'on peut juger excessive, le cadre constitutionnel dans lequel s'inscrit la législation relative à la recherche sur l'embryon est encore incertain.

C-La loi de 2004 maintient le principe de la reconnaissance de la dignité de l'embryon tout en autorisant qu'il soit, à titre dérogatoire, l'objet de recherches

En se refusant à introduire des distinguos différenciant le statut de l'embryon selon la situation dans laquelle il se trouve, ou le stade de son développement, le législateur a réitéré le principe de l'interdiction. Ainsi l'article 2151-5 CSP rappelle de manière solennelle le principe selon lequel « la recherche sur l'embryon humain est interdite ». Cette interdiction ne peut être fondée que sur la reconnaissance de la dignité de l'embryon humain. En effet, cette recherche ne porte atteinte à aucun droit, ni à aucune exigence, autres que ceux qui concernent l'embryon lui-même.

Alors que les études sur l'embryon sont permises à titre exceptionnel, les recherches le sont à titre dérogatoire et pour une période limitée à cinq ans. Elles sont soumises à un certain nombre de conditions. Nous ne retiendrons que celles qui touchent à la protection de l'embryon lui-même.

L'autorisation de cette recherche, sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires, est subordonnée à la condition que ces recherches permettent des progrès thérapeutiques majeurs et ne puissent être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques. Le caractère dérogatoire de cette autorisation est renforcé par le fait que l'article 26 de la loi du 6 août 2004 prévoit qu'un bilan de l'application de ces dispositions devra être dressé avant l'expiration de ce délai de cinq ans.

En fait le législateur applique la politique du moindre mal, en acceptant de déroger à l'interdit qu'il prononce afin d'ouvrir une fenêtre à la recherche scientifique en ce domaine et sous réserve que d'autres techniques plus respectueuses des droits fondamentaux ne présentent pas un intérêt équivalent. Sont implicitement visées les recherches sur les cellules souches adultes qui ne posent pas de problèmes particuliers en termes de droits fondamentaux.

Ces conditions relatives à l'absence de mesures alternatives et à l'espérance de progrès thérapeutiques majeurs ne trouvent qu'un très faible écho dans les dispositions réglementaires auxquelles se réfère la loi et qui ont été édictées par un décret du 6 février 2006. En effet, cet intérêt thérapeutique majeur est présumé lorsque les recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires poursuivant une

visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ainsi que le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus (art. R 2151-1 CSP). En fait cette condition, qui avait permis de rendre plus acceptable le principe même de la recherche, est probablement vouée à disparaître. Ainsi dans le rapport d'information sur l'état d'application de la loi du 6 août 2004¹⁸⁷, la Commission des affaires sociales du Sénat préconise que l'autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires soit consolidée alors même que les résultats ne sont pas probants.

Aussi acrobatique qu'elle puisse être d'un strict point de vue juridique, la logique de la loi de 2004 peut être ainsi reconstituée : L'embryon étant protégé au nom du principe de dignité, les recherches dont il pourrait être l'objet, c'est à dire son instrumentalisation, sont interdites. Cependant l'existence d'embryons destinés à être détruits et l'éventualité de progrès thérapeutiques majeurs uniquement réalisables au moyen de recherches sur l'embryon peuvent justifier que soient autorisées, à titre expérimental et pendant une durée limitée, de telles recherches.

La question est alors de savoir, si le champ des dérogations pourrait être élargi à la pratique, sous certaines conditions, du clonage thérapeutique.

II-Les perspectives d'évolution du droit français en ce qui concerne la logique du clonage thérapeutique

Le recours au clonage thérapeutique, c'est à dire à la création d'embryon par voie de clonage à des fins de recherches, est interdit par l'article L 2151-4 du CSP. Il est sanctionné par le code pénal, qui punit de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende « le fait de procéder à la conception in vitro ou à la conception par clonage d'embryons humains à des fins thérapeutiques » (art. 511-18-1 CP). Cet interdit fait écho à celui de la Convention bioéthique du Conseil de l'Europe, non encore ratifiée par la France, dont l'article 18-2 stipule que « la constitution d'embryons à des fins de recherches est interdite ». La question du clonage thérapeutique a fait l'objet de débats lors des discussions du texte qui allait devenir la loi de 2004.

Le système retenu s'agissant de la recherche sur l'embryon est considéré comme provisoire. Ainsi l'article 26 de la loi du 6 août 2004 prévoit que « six mois avant le terme de la période de cinq ans ... l'Agence de biomédecine et l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques établissent chacun un rapport évaluant les résultats respectifs des recherches sur les cellules souches embryonnaires et sur les cellules souches adultes afin de permettre un nouvel examen de ces dispositions par le Parlement ». Cette formule renvoie au caractère dérogatoire et temporaire de l'autorisation des recherches sur les embryons surnuméraires. En réalité, c'est l'interdiction du clonage thérapeutique qui revêt ce caractère, alors qu'il n'est plus envisagé de revenir sur l'autorisation des recherches sur les embryons surnuméraires.

¹⁸⁷ Rapport A Milon, n° 309 12 avril 2006

A L'incompatibilité entre le maintien de la reconnaissance de la dignité de l'embryon et l'autorisation du clonage thérapeutique

La véritable question est de savoir si le principe de l'interdiction des recherches sur l'embryon pourrait être maintenu alors que le clonage thérapeutique serait autorisé, fût ce de manière dérogatoire. L'autorisation dérogatoire du clonage thérapeutique pourrait s'inscrire dans cette logique expérimentale. Elle ne pourrait cependant s'appuyer sur l'élément factuel qui tient à l'existence d'embryons voués à la destruction. L'atteinte au principe de dignité est ainsi double, elle tient à la fois à la création de tels embryons et à leur instrumentalisation. En effet, le clonage visant à faire naître un être humain, considéré comme un crime contre l'espèce humaine, n'est susceptible de porter atteinte au principe de dignité que par les intentions dont il peut être le support¹⁸⁸. La dignité d'un enfant né de cette technique est absolument identique à celle d'un enfant né d'une technique de procréation médicalement assistée ou d'une procréation naturelle. En revanche, le clonage dont l'objet est de créer un embryon destiné à la recherche est contraire au principe de dignité en ce qu'il conduit à une instrumentalisation de cet embryon. La recherche sur l'embryon n'est plus justifiée par l'« effet d'aubaine » que constitue le stock existant d'embryon.

L'interdiction, qui maintenait un lien ténu entre l'embryon et le principe de dignité, n'a alors plus de raison d'être. La cohérence du droit exige la mise en conformité du principe et des règles qui en dérivent. La dérogation ne peut s'étendre jusqu'à se substituer au principe. S'il est exact que la médecine a été souvent le champ de transgressions bénéfiques qui l'ont fait progresser, la transgression n'a jamais été inscrite dans la loi. La loi peut être transgressée, elle ne peut transgresser. En fait, le débat se déplace sur le terrain de l'éthique pour éviter les impasses auxquelles se heurte l'analyse juridique. Dans ce cadre, l'on peut admettre que le respect des droits fondamentaux n'est que l'une des données du problème. Alors, d'autres éléments, tenant à des considérations d'ordre scientifique, médical, économique ou financier, doivent être pris en compte et peuvent conduire le cas échéant, dans le cadre d'un bilan coût avantage à faire prévaloir ces considérations sur les droits fondamentaux. Cette analyse, transposée sur le plan juridique, s'inscrit dans une vision utilitariste et conduit à admettre l'éventualité de l'instrumentalisation de la vie humaine au service d'intérêts collectifs. C'est un choix possible et cohérent, il convient seulement de rompre avec le principe selon lequel la protection de l'embryon relève de la dignité humaine.

Dans cette logique, il n'y a plus de raison de maintenir, dans la loi, le principe de l'interdiction des recherches qui ne peut être justifié qu'au regard du principe de dignité.

B-le recours à la notion de pré embryon s'inscrit dans une logique utilitariste

Pour échapper à ce choix, une échappatoire a été utilisée dans certains pays et la question de son adoption en droit français a été posée¹⁸⁹. Ainsi, à l'instar de la solution retenue dans d'autres pays, par exemple en Grande Bretagne, il serait possible de distinguer entre ces embryons selon le stade de leur développement. Le

¹⁸⁸ notamment clonage à finalité eugéniste

¹⁸⁹ cf. rapport de la Commission des affaires sociales du Sénat du 12 avril 2006, précité

juge constitutionnel espagnol¹⁹⁰ a distingué en ce sens trois catégories : les personnes nées titulaires d'un droit à la vie, les nascuturi qui sont des objets constitutionnellement protégés et dont le respect de la vie doit être pris en compte et les pré embryons qui ne bénéficient pas, en principe, de cette protection constitutionnelle. Relèvent de cette dernière catégorie, les embryons non implantés. Ainsi, selon le Tribunal, l'expérimentation sur les pré embryons non viables relève d'une matière étrangère à la protection constitutionnelle de la vie humaine.

En fait cette solution n'est pas compatible avec la reconnaissance de la dignité de la vie humaine dès son commencement. On peut considérer que cette vie bénéficie d'une protection modulable en raison des stades de son développement, on ne peut exclure la reconnaissance même du principe de la protection à un stade particulier. Par ailleurs, si l'on raisonne au regard de l'embryon, objet de la protection, comment décider du critère qui détermine l'application du principe de dignité, alors qu'aucune étape du déroulement du processus de la vie ne peut être, scientifiquement, considéré comme marquant une rupture avec ce qui précède ?

En fait le recours à la notion de pré embryon s'inscrit dans une logique utilitariste qui, de ce point de vue, se sépare de la logique à laquelle obéit le droit des droits fondamentaux fondé sur le principe de la dignité humaine. En effet, l'attribution de la qualité d'être humain résulte d'une qualité ontologique, et non de la reconnaissance par un tiers ou de sa finalité. La possibilité pour un être humain d'en disqualifier un autre selon de tels critères entre en contradiction avec le principe de dignité. Ainsi, certains scientifiques soutiennent que les cellules produites par transfert de noyau somatique ne peuvent être considérées comme des embryons, mais comme des artefacts de la laboratoires¹⁹¹. Cette analyse n'est pas justifiée à partir du moment où, implantée cette cellule pourrait donner naissance à un enfant. En effet, la nature de cette cellule ne peut dépendre de la seule décision de l'implanter ou non dans un utérus. En ce sens le droit doit réserver un traitement différent aux cellules totipotentes, c'est à dire à celle qui peuvent conduire au développement d'un être humain, et aux cellules pluripotentes, c'est à dire à celles qui ont vocation à former tous les tissus de l'organisme mais qui ne peuvent, à elles seules, aboutir au développement d'un individu complet. Cette distinction peut être considérée comme simpliste ou rustique, elle n'est cependant pas arbitraire. Elle s'inscrit dans la logique scientifique qui fait de la vie un processus continu et dans la logique juridique qui protège au nom de la dignité humaine ce processus.

C-L'autorisation du recours au clonage thérapeutique ouvre la voie à la pratique du clonage reproductif

Le clonage thérapeutique ouvre la voie au clonage reproductif pour deux types de raison, l'une pratique, l'autre qui tient à la logique même du raisonnement qui conduirait à l'autorisation de la première de ces techniques. Sur le plan pratique, et pour reprendre les termes utilisés dans le mémorandum contre le clonage thérapeutique présenté par la Délégation espagnole auprès des Nations unies en Février 2002 : « il n'est pas possible de contrôler l'efficacité du clonage humain

¹⁹⁰ Tribunal constitutionnel décisions 212/1996 du 19 décembre 1996 et 116/1999 du 17 juin 1999, cf B. Mathieu, Le droit à la vie, Editions du Conseil de l'Europe, 2005

¹⁹¹ cf. par exemple H. Atlan Table ronde sur le clonage thérapeutique, séance du 7 novembre 2001, Rapport A. Claeys, Assemblée nationale n°3528

reproductif si l'on interdit pas également le clonage thérapeutique... une interdiction partielle pourrait donner lieu à l'apparition d'un réseau clandestin de clonage reproductif, avec l'instauration d'un commerce illégal d'ovocytes ».

Sur le plan des principes, le clonage thérapeutique ne peut être distingué du clonage reproductif qu'au regard des finalités de l'opération. Or si l'on ne raisonne qu'au regard des finalités, il est évident que le clonage reproductif devra être autorisé dans un certain nombre d'hypothèses. Notamment celle où la fabrication du clone d'une personne menacée de mort permettra de la sauver¹⁹².

Remarques conclusives

En matière de bioéthique, ce que l'on demande au juriste, lorsqu'il est consulté, ce n'est pas d'analyser la cohérence du droit positif au regard des principes qui en sont le fondement mais de trouver les échappatoires qui permettent de laisser à ces principes l'apparence de l'effectivité tout en écartant l'application.

J'ai le sentiment que le raisonnement en termes juridiques et de droits fondamentaux n'est qu'une tunique rapiécée qui cache mal une vérité, celle selon laquelle les exigences économiques, scientifiques et de santé publique doivent toujours conduire à lever les interdits. Ce qui est possible doit être, à terme, rendu licite. De ce point de vue la bioéthique constitue un « jardin d'acclimatation »¹⁹³.

Ainsi, l'on peut avoir l'impression que cette évolution, ne résulte pas d'un choix politique ou social assumé. Il ne faut pas croire, non plus qu'elle soit réversible. Comme le note François Terré « Qu'on démontre une seule fois qu'une découverte n'a pas été appliquée alors qu'elle correspondait à un besoin préexistant ou créé par elle même. C'est bien en amont de la découverte qu'il faut effectuer les choix éthiques »¹⁹⁴. Ainsi, comme le note A. Finkelkraut¹⁹⁵ « le progrès ne résulte plus d'une décision, il vit sa vie, automatique et autonome. Il n'est plus maîtrisé, il est compulsif ».

¹⁹² cf. en ce sens M. Augé, La question des finalités, in s.d. M. Delmas Marty et N. Zhang, Clonage humain, droits et sociétés, Vol. 3, Société de législation comparée, 2005, p. 87 et s.

¹⁹³ selon l'expression de Nadine Fresco, in le Clonage humain, Le seuil, 1999

¹⁹⁴ L'enfant de l'esclave, Flammarion, 1987, p. 93

¹⁹⁵ Nous autres modernes, Ellipses 2005

<p style="text-align: center;">Contribution de Monseigneur André Vingt-Trois, Archevêque de Paris</p>

Paris, le 27 avril 2006

L'Église catholique ne s'exprime pas d'abord ni exclusivement en raison de pratiques ou d'interdits religieux particuliers mais au nom d'une conception de l'homme. Ce qu'elle a à dire en matière de bioéthique et de recherches médicales est, certes, fondé sur le Décalogue et notamment le « Tu ne tueras pas ». Ces commandements, en se combinant avec la sagesse grecque, ont façonné notre civilisation occidentale. Ils sont intégrés à notre conscience collective. L'Occident y a reconnu l'expression de la raison humaine et de la dignité propre à tout homme qu'aucune discrimination ne peut réduire.

Par ailleurs, l'Église catholique encourage vivement la médecine, ses progrès et les recherches qu'ils exigent. Sans remonter trop en arrière, notons ici l'enseignement du Pape Pie XII sur beaucoup de questions d'éthique médicale.

Les progrès considérables réalisés depuis le XVIII^{ème} siècle ont fait entrer la médecine dans une ère nouvelle. Elle mobilise des moyens considérables et elle peut s'attaquer à des maladies qui paraissaient jusque-là une fatalité. La fascination qu'exerce ces progrès de la médecine ne doit pas occulter les critères moraux et conduire à des pratiques qui blessent la dignité humaine, notamment en matière d'expérimentation.

Des protocoles précis ont été établis pour que les essais nécessaires soient faits sur des animaux (ils ne sont d'ailleurs pas forcément sans poser des questions éthiques eux aussi) et pour que le passage à l'expérimentation humaine se fasse lorsque les espoirs d'efficacité d'un produit ou d'une intervention sont suffisamment sérieux et toujours avec l'accord informé des sujets.

En matière de recherche génétique, l'Église invite à respecter ces règles avec rigueur, tout manquement à la dignité d'un être humain étant une atteinte à la dignité de tous.

Il n'est pas inutile de se souvenir de l'aventure du Professeur coréen Hwang. Si la révélation de ses fraudes ne doit évidemment pas ruiner toute confiance dans les chercheurs, cette aventure est un avertissement : la recherche sur les gènes suscite des espoirs immenses qui finissent par devenir insensés voire fantasmatiques. Ils exercent une telle fascination que nombreux sont ceux qui perdent la tête. Pour obtenir les fonds nécessaires à des travaux extrêmement laborieux et coûteux, certains utilisent les attentes des malades potentiels que nous sommes comme moyen de pression sur les gouvernements et les donateurs. La concurrence entre les pays exacerbe aussi cette course aux financements, la crainte que son pays se trouve à la remorque des autres étant un argument facilement exploitable. Dans ce contexte, le rôle des hommes politiques est de garder la tête froide et d'aider aussi bien les chercheurs que les particuliers à réfléchir à long terme.

A l'heure qu'il est, trois faits peuvent être rappelés :

- L'affaire Hwang semble avoir pour résultat une évolution du discours des scientifiques qui parlent moins de « clonage thérapeutique » que de « clonage scientifique ». M. Alain Claeys, rapporteur de l'office parlementaire des choix scientifiques et technologiques, affirme que « le travail sur les cellules souches est encore du domaine de la seule recherche fondamentale. Il faut cesser de laisser croire à des applications thérapeutiques lointaines » (*La Croix*, jeudi 6 avril 2006). Les espoirs thérapeutiques restent largement hypothétiques. Nul ne peut dire aujourd'hui avec certitude si le clonage humain est réellement possible ni s'il existe des applications cliniques sérieusement envisageables à partir de cellules souches embryonnaires.

- L'embryon humain, à quelque stade de son développement qu'on le prenne, est un être engagé dans un processus continu, coordonné, et graduel, depuis la constitution du zygote jusqu'au petit enfant prêt à naître. Les événements particuliers de ce développement ne sont que l'expression, à un moment donné, d'une succession ininterrompue d'événements, où l'étape à venir est comme contenue dans l'étape qui la précède. Définir un seuil d'entrée dans l'humanité est illusoire. Parler de « pré-embryon » n'est pas ajouter une précision scientifique mais créer des mots pour se dédouaner d'utiliser un futur homme pour des fins qui ne lui seront pas bénéfiques. Le Comité Consultatif National d'Éthique l'a affirmé à plusieurs reprises. Déjà dans son rapport du 15 décembre 1986, il a rappelé que la qualification de l'embryon comme « personne humaine potentielle » signifiait admettre l'évidence d'un être humain en devenir et faisait prendre conscience que notre façon de le traiter engage la moralité de notre rapport à la personne humaine tout entière, à la collectivité

sociale, au genre humain dans son ensemble. Ce même Conseil a exprimé dans l'avis 52-53 du 11 mars 1997 à propos de l'utilisation des embryons morts à la suite d'une interruption volontaire de grossesse, des inquiétudes qui se vérifient : « L'existence de collections et de tissus embryonnaires humains normaux conduira à considérer l'embryon comme un "matériau" de recherche banalisé, presque systématisé », ce qui facilitera des programmes de recherche opportunistes. Rappelons enfin que toute technique de clonage nécessite le prélèvement de très nombreux ovocytes féminins. Comment éviter que s'instaure une instrumentalisation du corps de la femme, de certaines femmes en tout cas ? On sait les dérives qui peuvent exister en matière de dons d'organes dans certains pays.

- Les programmes de recherche menés sur les cellules souches adultes ne posent pas de graves questions éthiques et donnent des résultats encourageants. Certains travaux américains et allemands ont repéré une capacité de différenciation très grande de la part de cellules souches prélevées dans les testicules de souris ou même d'hommes (*Le Figaro* du mardi 4 avril 2006) ; une équipe de l'hôpital militaire Percy a obtenu de bons résultats en matière de greffe en recourant à des cellules souches adultes (*La Vie*, du 21 avril 2006). Ces recherches exigent elles aussi des fonds importants. L'attraction exercée par les cellules souches embryonnaires risque de priver ces programmes de recherches des moyens financiers dont ils ont besoin pour aboutir. Pourquoi privilégierait-on les programmes les plus délicats du point de vue éthique au détriment d'autres programmes pouvant aboutir eux aussi et permettant de respecter le libre consentement des donateurs ? Fabriquer des embryons humains à seule fin de les utiliser pour la recherche médicale ou pour les mettre au service de la guérison d'autres êtres humains ayant le privilège d'être déjà nés, c'est s'engager dans une voie périlleuse pour l'humanité. L'énoncer suffit à le rendre évident.

Par ailleurs, émerge une interrogation légitime: jusqu'à quelle mesure peut-on mobiliser des fonds considérables à des programmes de recherche extrêmement coûteux, dont les éventuels résultats positifs ne pourront jamais être exploitables à grande échelle, tandis que manquent les médicaments nécessaires pour soigner ou prévenir des maladies extrêmement répandues dont l'éradication est moins une question de recherche que de moyens financiers et de volonté politique ?

De manière plus générale, le Président de la République a pris l'engagement solennel le 8 février 2001 devant le Forum mondial des biotechnologies à Lyon de refuser tout clonage humain. Cette position a fait l'honneur de la France. Une position semblable bien que moins nette a été adoptée par l'ONU en sa sixième commission le 18 février 2005, confirmée par l'Assemblée générale le 8 mars suivant. La récente loi de bioéthique dont les décrets d'application viennent tout juste de paraître a introduit des accommodements pour une période limitée à 5 ans. Ces accommodements doivent faire l'objet d'une évaluation.

Quoi qu'il en soit des pressions exercées par certains scientifiques inquiets de ne pouvoir se lancer dans les mêmes recherches que ceux d'autres pays, la France n'aurait-elle pas tout intérêt à promouvoir des programmes de recherche de haut niveau, visant à l'excellence, dans le domaine des cellules souches adultes ? Cela serait bien dans son rôle de promotion des droits de l'homme et de son souci que tous les hommes reçoivent les mêmes droits, sans aucune discrimination. En tout cas, la confiance que les citoyens mettent dans les institutions démocratiques ne peut que souffrir de voir remis en cause, à peine instaurés, des équilibres délicats en matière de mœurs et de vie sociale.

L'Église a confiance à la fois dans les ressources du vivant et dans l'ingéniosité des scientifiques pour trouver des voies de progrès médical dans le plus strict respect de la dignité humaine. Les crises sanitaires récentes nous montrent que, si certaines maladies régressent, d'autres apparaissent dans le même temps... Que la vie humaine puisse se développer à l'abri de toute maladie est un rêve hélas illusoire. A une époque où beaucoup est possible et où les moyens dont l'humanité dispose sont à la fois immenses et limités, c'est la fonction du politique que d'indiquer aux scientifiques le cadre humain dans lequel leurs recherches peuvent se développer.

<p>Contribution de Florence BELLIVIER, Professeure de droit à l'Université de Nanterre</p>
--

Paris, le 4 mai 2006

Propos introductifs :

Madame Florence BELLIVIER nous conseille la lecture des écrits de Monsieur Jean-Christophe GALLOUX, Professeur à l'Université Paris II-Panthéon-Assas, qui adopte une posture différente de celle de Monsieur Bertrand MATHIEU, par exemple.

Par ailleurs, son exposé ne comportera pas de propositions sur le fond, mais davantage sur la méthode.

Le dispositif actuel est dérogatoire ; la recherche sur l'embryon reste exceptionnelle, dans le temps (délai de 5 ans), et par les nombreuses conditions énumérées.

I. -Ce dispositif engendre une série de questions

1.- les conditions posées par la loi:

a.- on doit attendre de cette recherche des progrès thérapeutiques majeurs.

Le décret du 6 février 2006 confirme cette position. Deux perspectives sont envisagées: les thérapies pour l'embryon et le fœtus, et le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables.

Les responsables de cette rédaction sont peut-être moins les parlementaires que les scientifiques eux-mêmes.

En effet, durant les années 80-90, les chercheurs ont expliqué que l'opposition entre recherche fondamentale et appliquée était dépassée. Ensuite, la finalité thérapeutique est devenue l'élément justificatif par excellence. De façon générale est devenu thérapeutique en réalité non seulement ce qui soigne, mais ce qui est pratiqué par un médecin (voir art. 16-3 du Code civil, modifié en 1999 : la nécessité médicale

remplace la nécessité thérapeutique).

Pour faire accepter la recherche qui, par définition, précède la thérapie, il a fallu trouver des stocks suffisants (les surnuméraires), et une finalité acceptable. On a mis en exergue la finalité thérapeutique, et placé ainsi clairement "la charrue avant les bœufs", au risque de faire de la mauvaise science. Du reste, on est en train de faire marche arrière car cette façon de procéder risque d'occulter des voies de recherche apparemment moins prometteuses (car leur finalité thérapeutique n'apparaîtrait pas de façon évidente), mais qui en réalité le seraient davantage. A l'évidence, la restriction que constitue la perspective de "progrès thérapeutiques majeurs" n'est pas adaptée. La science progresse par bonds imprévus.

b.- La recherche ne peut être poursuivie que si elle ne peut pas être accomplie par des méthodes alternatives comparables. Autrement dit, il faut comparer les résultats obtenus sur les cellules souches adultes et sur les cellules souches embryonnaires. Or, si on veut vraiment comparer, il faut ouvrir la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Donc il y a là un certain désordre méthodologique.

En outre, les scientifiques ne sont pas d'accord sur la définition des cellules souches adultes. Il eût mieux valu reconnaître que l'on tâtonnait, que l'on autorisait les deux types de recherche, en se donnant le temps de les évaluer.

2.- Les chercheurs disposent de quatre sources d'approvisionnement:

- Les surnuméraires: des chercheurs affirment maintenant qu'on en possède trop. Cela signifie qu'ils ne les ont pas détruits, conformément à ce qu'ordonnait la loi de 1994 (après un délai de cinq ans). Ils se sont donc mis hors la loi. Ils déclarent que l'on n'a pas besoin d'un tel stock car on peut dériver les lignées de cellules. Dans ce cas, pourquoi autoriser le clonage non reproductif ?

- Les embryons issus du diagnostic pré-implantatoire, mais qui sont malsains. Certains scientifiques les qualifient sommairement de "déchets opératoires".

- Les embryons obtenus par fécondation in vitro, non transférés car malsains.

- L'importation de cellules souches embryonnaires. Le but est de favoriser à un niveau international l'échange des moyens et des informations entre les équipes engagées dans ce type de recherches.

Or, malgré l'existence de ces quatre sources d'approvisionnement, des voix se font entendre pour légaliser le clonage thérapeutique, infraction actuellement punie de sept ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende.

Le but est de disposer de plus de matériel compatible avec le malade de manière à améliorer les performances de la médecine dite régénératrice. Madame BELLIVIER ne sait pas si c'est bien ou mal, utile ou non, mais elle s'interroge sur les stratégies d'une partie de la communauté scientifique pour parvenir à ses fins et modifier l'équilibre fragile de 1994, déjà quelque peu ébranlé en 2004 (l'embryon comme être humain). En l'occurrence, la stratégie consiste à pousser à son terme ultime le *processus de segmentation de l'embryon*.

D'abord, on joue sur les mots : le clonage qui, naguère, était qualifié de thérapeutique ne l'est plus, parce qu'on se rend compte qu'on a manié l'argument tiré de la finalité

thérapeutique avec trop peu de précautions et que cela a pu être contre-productif (voir *supra*) ; on ne parle plus de clonage mais de “transfert”, ou “transposition”. Il ne s’agit pas seulement d’une question de mots. Le but est de distinguer le plus possible le clonage thérapeutique du clonage reproductif (alors que les deux techniques sont identiques même si leurs finalités sont différentes) : le second étant totalement interdit, le premier pourrait ainsi gagner en légitimité.

Ensuite, on procède à un tour d’alchimie. Il a tout d’abord classiquement été démontré que des phases différentes existent de la conception à la naissance, ce que le droit a entériné (IVG, IMG). Plus subtilement, il s’agit maintenant de démontrer que l’on n’a plus ontologiquement la même entité. On ne travaille pas sur les cellules souches embryonnaires (totipotentes) mais sur des lignées dérivées de cellules embryonnaires (pluripotentes, et qui donc ne peuvent plus déboucher sur la création d’un être humain).

Mieux : le produit d’un clonage thérapeutique ne serait pas un embryon, mais “un artefact” selon l’expression d’Henri ATLAN.

Certains scientifiques, dont Jean-Claude AMEISEN, estiment que la recherche sur les surnuméraires serait moins éthique que le clonage thérapeutique : c’est moins éthique de demander aux géniteurs de consentir à la recherche sur l’embryon que de travailler sur une entité qui n’a pas vocation à devenir un être humain.

Dès lors se posent sous un jour nouveau plusieurs problèmes concrets : la commercialisation des cellules souches, sur laquelle est en train de travailler le Comité consultatif national d’éthique (il est plus facile de les commercialiser si ontologiquement et par leur finalité ce ne sont pas des êtres humains), et leur brevetabilité.

Conclusion : dire que la technique est moralement neutre relève de la paresse intellectuelle. Au minimum, les montages intellectuels à l’œuvre dans les stratégies de légitimation de telle ou telle technique sont culturellement très significatifs.

II. - Etonnements et recommandations

1.- En tant que juriste, madame BELLIVIER s’étonne de la hâte législative manifeste en la matière. Elle craint que l’empressement à examiner ces questions ne soit motivé que par la volonté des scientifiques de faire évoluer très rapidement le cadre législatif (voir les péripéties de l’importation des cellules-souches avec un décret pris en contravention de la loi avant la révision de celle-ci : déjà les tribunaux administratifs s’en étaient sortis en arguant que les lignées embryonnaires n’étaient pas des embryons).

La révision de la loi, qui suppose du recul pour évaluer les dispositifs, commence avant même que le texte ne soit applicable. Car la loi n’a pu véritablement être appliquée que depuis le décret du 6 février 2006. Madame BELLIVIER se déclare agacée par les jérémiades de certains scientifiques : en ce qui concerne la parution des décrets, la recherche sur les cellules souches n’a pas été la moins bien servie. Le temps juridique ne doit être asservi ni au temps scientifique ni au temps médiatique. En outre, quand les scientifiques critiquent la lourdeur des formalités, ils ne se

rendent pas compte qu'elle est le revers nécessaire de l'encadrement strict qu'ils sont souvent les premiers à réclamer de leurs vœux.

2.- En outre, Madame BELLIVIER évoque un problème de visibilité quant à la répartition des rôles entre l'Agence de biomédecine et l'OPECST.

3.- De plus, elle pose le problème de l'articulation entre le droit interne et le droit international : il importe d'éviter les contradictions. A ce titre, elle s'interroge sur la non-ratification de la Convention d'Oviedo par la France. Selon elle, la France ne l'a pas fait car elle se trouve de plus en plus en décalage avec ce texte.

4.- Madame BELLIVIER a l'impression que les scientifiques et les politiques ont peur d'assumer leurs débats publiquement. Elle donne comme exemple les auditions trop consensuelles menées par le Député Alain CLAEYS. Il faut que les scientifiques acceptent de mettre sur la place publique leurs controverses (par exemple l'absence d'accord sur la définition et sur le potentiel des cellules souches adultes).

5.- Par ailleurs, elle suggère quelques pistes de réflexion pour le législateur:
-mettre les définitions au début de la loi comme cela se pratique en Angleterre, et souligner qu'elles sont conventionnelles et peut-être provisoires.

-regrouper ce qui doit l'être, par exemple les sources d'approvisionnement en embryons (cela doit être dans la loi, et non dans les textes réglementaires). Il faut que la loi suive une démarche correspondant davantage au déroulement concret des opérations.

-éviter de commettre trop de bêtises juridiques. A cet égard, elle avoue être opposée à l'inscription du terme "pré-embryon" dans le Code civil comme le souhaite Monsieur MILON dans son rapport. Contrairement à ce que l'on affirme, l'embryon a un statut juridique, même s'il est hybride. Briser, dans le Code civil, le continuum de l'être humain (voir art. 16) ne semble pas pertinent : il n'y a aucune raison d'inscrire dans le Code une catégorie aussi changeante et contingente que celle de pré-embryon, qui n'a d'autre finalité que de permettre la recherche. Le Code civil doit continuer à connaître des personnes, des choses, des animaux et des êtres humains, quitte à ce que le Code de la santé publique introduise des régimes différenciés et des définitions particulières selon les pratiques.

Notons que poussée à son extrême, la logique du préembryon, sur lequel on peut expérimenter parce qu'il ne fait pas l'objet d'un projet parental, devrait conduire, à l'autre bout de la chaîne (vers le fœtus développé) à le faire tomber du côté d'une plus grande « humanité » qui ferait de l'embryon une quasi-personne, or les réactions passionnelles qu'a suscitées l'amendement Garraud en 2003 démontrent le contraire.

-Enfin, le **volet pénal de la bioéthique doit être amélioré** : les textes s'avèrent illisibles car ils fonctionnent trop souvent par renvois multiples et parfois en cascade. Or, les enjeux sont capitaux, notamment en ce qui concerne la liberté des chercheurs. Dans une matière à la fois ultra-technique et touchant à tant de questions fondamentales, les textes doivent être le plus intelligible possible. Il faut notamment

se demander si le droit pénal de la bioéthique doit continuer à prendre place pour l'essentiel dans le livre V du Code pénal. Ce n'est pas parce que le droit pénal de la bioéthique est technique qu'il doit être relégué dans ce livre et qu'on doit se satisfaire d'un droit aussi illisible qu'impraticable.

Contribution d'Hélène GAUMONT-PRAT,
Professeure de droit à l'Université d'Amiens.
Membre du Comité consultatif national d'éthique

Paris, le 5 mai 2006

La recherche sur les cellules souches embryonnaires et le clonage à visée thérapeutique, la question de la brevetabilité éventuelle

La réflexion sera articulée en trois parties : La recherche sur les cellules souches embryonnaires (I), le clonage à visée thérapeutique (II), et la question de la brevetabilité éventuelle des inventions issues des cellules souches embryonnaires (III)

La recherche sur les cellules souches embryonnaires

Avant d'analyser la loi du 6 août 2004 et le Décret du 6 février 2006 (3°) et les perspectives européennes (4°), qui reviennent sur l'interdiction de la recherche sur l'embryon en France par les lois du 29 juillet 1994 je rappellerai brièvement la prise de position des diverses instances (1°) l'approche judiciaire de la question (2°).

1°- Prise de position des instances

Le Comité consultatif national d'éthique dans un avis du 22 mai 1984 qualifiait l'embryon de « personne humaine potentielle » pour le soustraire à toute utilisation commerciale ou industrielle. Cette préoccupation tirée du caractère « humain » de l'embryon se verra parachevée par les avis suivants imposant un statut du corps humain, de ses éléments et produits, statut lié aux principes de respect, et de non

commercialisation¹⁹⁶, et qui devait recevoir une consécration légale par les lois de bioéthique de 1994

Les nécessités prégnantes de la recherche et les enjeux thérapeutiques ont conduit un certain nombre d'instances à envisager un assouplissement de la prohibition en prenant acte des besoins nouveaux exprimés par les médecins, les chercheurs et les malades¹⁹⁷ les amenant à solliciter une adaptation du droit aux nouvelles avancées scientifiques.

Ainsi, le CCNE prenait nettement position dans un avis n° 53 du 11 mars 1997¹⁹⁸, en faveur de la recherche sur les embryons surnuméraires. Dans l'avis n° 67 du 18 janvier 2001 sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique, il rappelait son accord en faveur d'une recherche encadrée sur des embryons surnuméraires, justifiée par de nouvelles perspectives thérapeutiques ainsi que l'accord de la majorité de ses membres en faveur du clonage thérapeutique. L'Académie des Sciences dans un avis du 18 janvier 2001, l'Académie de Médecine en juin 2002 prirent également position en faveur d'une recherche encadrée sur l'embryon. Ces différents avis (y compris les avis du GEE, infra) très concordants mettaient l'accent sur l'impératif de solidarité et sur la nécessité de voir des recherches progresser pour soulager des maladies aujourd'hui incurables et le droit des malades à être soignés.

2°- L'approche judiciaire de la recherche sur l'embryon

Un jugement du Tribunal administratif de Paris du 21 Janvier 2003¹⁹⁹ a confirmé la validité de l'autorisation d'importation de lignées de cellules souches, délivrée dès le 30 avril 2002 par le Ministre de la recherche, aux motifs que « les cellules souches ne peuvent être regardées comme des embryons ». Par un arrêt du 9 mai 2005 la Cour administrative d'appel de Paris a rejeté le recours formé par l'Alliance pour les droits de la vie contre ce Jugement, formant demande d'annulation d'autorisation d'importation de certaines de ces cellules souches (CAA Paris 9 mai 2005, n° 03 PA00950). Selon la cour, il n'y a pas violation des articles L. 2141-7 et L. 2141-8 CSP: « Considérant que les cellules souches pluripotentes humaines d'origine embryonnaire constituent des cellules issues du corps humain ; qu'ainsi le ministre de la recherche était compétent pour autoriser leur importation et, par suite, les activités de recherche les utilisant sous réserve que ces activités ne contreviennent pas aux dispositions des articles L. 2141 - 7 et L. 2141 - 8 du code de la santé publique

¹⁹⁶ CCNE, Avis n°21, sur la non commercialisation du corps humain, 13 décembre 1990.

¹⁹⁷ En janvier 2003, un panel de douze représentants de malades ou parents de malades, selon le processus d'un débat dit « citoyen » initié par l'AFM (Association française contre les myopathies) pour faire entendre la voix des malades au sein du débat de santé public ont publié des recommandations (<http://debat-cellulesouches.ifrance.com>), en faveur de la recherche sur l'embryon.

¹⁹⁸ Avis n° 53 sur la constitution de collections de cellules embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins thérapeutiques et scientifiques

¹⁹⁹ TA Paris 21 Janvier 2003, n° 0207626/6 Alliance pour les droits de la vie c/ autorisation ministérielle, site Légifrance ; Cour adm d'appel, 3^{ème} Ch B, n° 03PA00950, 9 mai 2005.

« Considérant que les cellules souches pluripotentes prélevées sur des embryons humains au stade du blastocyste ne constituent pas l'embryon et sont insusceptibles de permettre le développement d'un embryon ; qu'ainsi, en autorisant l'importation de cellules souches pluripotentes humaines d'origine embryonnaire aux fins pour le laboratoire CNRS UPR 1983 de procéder à des études portant 1°) sur le développement du système de culture défini et le contrôle de sa qualité et 2°) la différenciation de ces cellules en cellules mésenchymateuses et la caractérisation de leur engagement dans un lignage donné (transcriptome, protéome), la décision attaquée n'a pas méconnu les dispositions précitées de l'article L. 2141 - 7 interdisant la conception et l'utilisation d'embryon à des fins commerciales ou industrielles ».

Cette décision montre que la notion du statut des cellules souches embryonnaires (ramenée à un élément du corps humain, semblable à une autre cellule) ne se confond pas avec le sens que l'on peut donner à la notion d'embryon.

3°. Analyse de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 et le décret n° 2006-121 du 6 février 2006.

L'un des objectifs de la révision de la loi de 1994 a été précisément de revenir sur la décision d'interdiction de la recherche formulée par les lois de 1994 et de permettre la légalisation d'une recherche encadrée sur les cellules souches embryonnaires fondée sur les perspectives thérapeutiques importantes de ces recherches.

J'aborderai les points suivants :

-Principe d'interdiction de la recherche inscrit dans la loi tempéré par des dérogations bien encadrées.

A- La loi du 6 août commence par poser le principe du maintien d'une interdiction de la recherche qui est tempérée par une dérogation, la possibilité de mener des recherches temporaires pour évaluer les potentialités thérapeutiques des cellules ES, (art. L. 2151-5 C. S.P). Restent exclus de ce fondement juridique, les embryons conçus *in vivo*, même s'ils viennent à être expulsés : dans ce cas ce sont les dispositions de l'art. L. 1241-5 CSP (art 27 de la loi) qui s'appliquent, la loi de 2004 apportant des précisions notamment quant au consentement de la femme qui est requis. Sont interdits et par voie de conséquence exclus de toute recherche, des embryons obtenus par clonage à des fins de recherche (art. L. 2151-2 CSP) , ou à des fins industrielles ou commerciales (art. L. 2151-3 CSP) ou thérapeutique (art. L. 2151-4 CSP) La loi ajoute une autre précision : les embryons utilisés à des fins de recherche ne pourront faire l'objet d'une implantation ultérieure.

- Champ d'application et conditions exigées de la recherche sur l'embryon à partir des deux textes

B- Le champ d'application est fixé en fonction de la finalité requise visée à l'article L.2151-5 CSP : « lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques » et selon les termes du Décret (Art. R. 2151-1) CSP : « les recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables ainsi que le traitement des affections de l'embryon et du fœtus ». Et à la condition que le protocole de recherche ait fait l'objet d'une autorisation par l'Agence de biomédecine (Art. L. 2151-5 CSP al. 5). Le décret du 4 mai 2005 en a fixé les règles de fonctionnement.

C- Les recherches concernées sont celles menées sur des embryons surnuméraires issues de AMP et dépourvus de projets parental, sous réserve du consentement donné par le couple (art. L. 2151-5 et R. 2151-4 CSP) ou si la fin du projet parental découle du décès de l'un des membres du couple, le consentement donné par le conjoint survivant suffit. Les personnes ont été informées au préalable des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou de l'arrêt de leur conservation. Ce consentement donné doit être confirmé à l'expiration d'un délai de 3 mois et il est révocable à tout moment et sans motif.

D- Des recherches sont également possibles sur des embryons in vitro, testés par DPI avant d'être implantés et qui s'avèrent porteurs de l'anomalie recherchée (Décret Art. R. 2151-4 CSP).

Lorsque le couple consent à la mise en œuvre d'une AMP pour la pratique d'une FIV, il peut lui être proposé de consentir en même temps par écrit à ce que les embryons qui ne seraient pas susceptibles d'être transférés ou conservés soient l'objet d'une recherche.

E- Enfin, des recherches sont également admises sur des embryons importés (soumis aux mêmes conditions) , pendant le régime transitoire, avant la parution de ce décret de 2006. A ce titre, de nombreux arrêtés ont été pris au cours de l'année 2005 (16 février 2005, 21 et 22 mars 2005, 8 et 10 juillet 2005, 19 août 2005, 24 novembre 2005, 10 janvier 2006).

F- - La question de la durée, cinq ans ou plus ?

Mettant un terme aux divergences sur ce point, (entre partisans d'une libéralisation de la recherche et opposants réclamant l'interdiction) une solution de compromis a été adoptée : une interdiction de principe assortie d'une dérogation, la loi fixant la durée possible de la recherche sur l'embryon à « une période limitée à cinq ans à compter de la publication du décret en Conseil d'Etat » (Art. L. 2151-5 CSP), le décret ayant été publié le 6 février 2006. Les arguments avancés étaient les suivants : ne pas risquer d'handicaper la recherche française, et la nécessité de pouvoir évaluer les

potentialités des cellules ES et de les comparer aux cellules adultes grâce à ce « régime dérogatoire et transitoire ».

L'article L. 2151-5 CSP prévoit également la possibilité de poursuivre les recherches au-delà de la période fixée lorsque celles-ci n'auront pas pu être menées à leur terme dans le cadre du protocole d'autorisation et dans le respect des conditions prévues par la loi. L'article 26 de la loi prévoit que 6 mois avant le terme de cette période de cinq ans, l'Agence de la biomédecine et l'Office Parlementaire des Choix scientifiques et technologiques devront établir chacun un rapport évaluant les résultats respectifs des recherches sur les cellules ES et cellules adultes afin de permettre un nouvel examen de ces dispositions par le Parlement.

Le législateur a aussi envisagé la fin de ce dispositif temporaire en cas d'absence de preuve de l'utilité des recherches sur l'embryon in vitro. A l'inverse, on peut se demander si des nécessités scientifiques issues de rapports d'évaluation ne viendront pas légitimer la nécessité de la poursuite de ces travaux.

G- La perspective européenne

Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne, dans plusieurs avis (n° 9, 12 et 15) s'est montré favorable à la recherche encadrée sur les cellules souches embryonnaires.

- L'Avis n°9 du 28 mai 1997 intitulé « Aspects éthiques du clonage » envisage l'hypothèse de la recherche sur l'embryon et demande que toute réimplantation dans l'utérus de la femme soit exclue.

- L'Avis n°12 du 25 novembre 1998 intitulé « Aspects éthiques de la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains dans le contexte du 5^{ème} programme cadre de la recherche » envisage l'intérêt cognitif et thérapeutique de telles recherches et dresse un panorama des législations des différents Etats-membres au jour de l'avis, reflétant le pluralisme des sensibilités. Il rappelle les règles communes et le consensus adopté malgré les divergences telles que notamment : interdiction de création d'hybrides humain/animaux, délai maximal d'utilisation de l'embryon, 14 jours après fécondation, consentement des individus.

- L'Avis n°15 du 14 novembre 2000 intitulé « Aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaine et leur utilisation » montre que les liens entre la recherche et le droit des femmes sont envisagés par le GEE qui souligne la nécessité de faire en sorte que la demande d'embryons surnuméraires et de dons d'ovocytes n'alourdissent pas les contraintes qui pèsent sur les femmes.

- La Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine d'Oviédo de 1997 prévoit à l'article 18 qu'il appartient à chaque pays de décider ou non d'autoriser la recherche sur l'embryon, en fixant le cas échéant les conditions et les limites de cette recherche et en interdisant la constitution d'embryons humains aux fins de

recherche. Elle prévoit en outre que lorsque la recherche sur l'embryon est admise par la loi, celle-ci doit assurer une protection adéquate de l'embryon. Un groupe de travail du Comité Directeur de la bioéthique (CDBI) a rendu public un rapport en ce sens le 19 juin 2003.

Le clonage à visée thérapeutique (transfert nucléaire)

Toutes les instances et tous les pays mentionnent la distinction entre clonage reproductif et clonage à visée thérapeutique : alors que la reproduction asexuée par clonage fait jusqu'à maintenant l'objet d'une réprobation unanime, le clonage à visée thérapeutique divise instances religieuses, citoyens et chercheurs. Deux points à examiner: le principe de son interdiction par la loi française (1°), la comparaison avec les prises de position en Europe (2°).

1°. Le principe est son interdiction par la loi du 6 août 2004

Sont interdits par la loi, le clonage reproductif et thérapeutique. L'article 214-2 C. Pénal condamne le clonage reproductif : 30 ans de réclusion criminelle et 7 500 000 euros d'amende. Le clonage thérapeutique est également lourdement sanctionné : l'article 511-18 C. Pénal prévoit 7 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende.

H- La position du CCNE

La question du clonage à visée thérapeutique a été discutée dans l'Avis n° 67 CCNE du 18 janvier 2001 sur l'avant projet de révision des lois de bioéthique qui se montrait favorable :

L'article L.1245-4 de l'avant-projet, dans son troisième alinéa, entendait organiser les conditions dans lesquelles pourront être prélevées "les cellules" nécessaires à la production des embryons ITNS destinés à la constitution de cellules-souches. Dans cette perspective, il apparaissait que les conditions du prélèvement d'ovocytes étaient beaucoup plus préoccupantes que celles des cellules somatiques. constituer des embryons ITNS.

En toute hypothèse, le CCNE a estimé indispensable que la question du prélèvement d'ovocytes ou de tissu ovarien susceptible d'en produire par mise en culture soit traitée de manière explicite et précise dans la loi, « afin de l'entourer de garanties propres à parer en particulier à tout risque d'instrumentalisation et de réduction à une valeur marchande du corps de la femme, ramené à une dimension de producteur d'ovocytes pour la recherche et pour des applications thérapeutiques». Le CCNE s'est montré très attentif aux perspectives metteuses de la thérapie cellulaire utilisant des cellules-souches, qu'elles soient d'origine embryonnaire ou dérivées de tissus différenciés. Les cellules-souches dérivées d'embryons ITNS semblent particulièrement prometteuses, en raison notamment de leur identité immunologique avec la personne qui aurait fourni les cellules somatiques dont les noyaux auraient été transférés dans des ovules énucléés pour constituer les embryons en question. Il est donc probable que des populations de cellules différenciées dérivées de telles cellules-souches pourraient constituer des greffons parfaitement tolérés par cette personne, d'où l'intérêt potentiel de cette technique pour la thérapie cellulaire.

Cependant, des recherches préliminaires nombreuses et difficiles seront encore nécessaires pour préparer et tester de telles méthodes. La majorité de ces recherches pourrait utiliser des cellules-souches embryonnaires dérivées d'embryons IFIV surnuméraires. De plus, les recherches actuellement menées sur les cellules souches adultes déboucheront peut-être sur des perspectives thérapeutiques évitant de recourir aux cellules embryonnaires. Dans ce contexte, une divergence d'opinions s'est manifestée au sein du CCNE autour de la question suivante : les bénéfices thérapeutiques espérés de l'utilisation des cellules-souches obtenues à partir d'embryons ITNS justifient-ils de contrevenir au principe sur lequel repose jusqu'à présent notre législation, selon lequel la création d'embryons humains à toute autre fin que leur propre développement est interdite, fût-ce pour la recherche ? Deux positions avaient été examinées.

1. La position défavorable à la légalisation du clonage dit thérapeutique

Cette position a été défendue même par ceux qui acceptent l'utilisation d'embryons surnuméraires issus de l'Assistance médicale à la procréation.

-D'une part, il a été souligné qu'il s'agissait de créer des embryons en vue de la recherche ou, à terme, de la production de matériel thérapeutique, ceci transgressant « les règles discutées par ailleurs de respect lié à la nature singulière de l'embryon et constitue un pas vers sa réification, qui n'était jusqu'alors limitée que par l'interdiction de créer des embryons sans projet parental ».

-D'autre part, « 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 prévue par la loi, ouvrant ainsi la porte au clonage dit reproductif : en effet, les mêmes embryons pourraient, en théorie être utilisés aussi bien à des fins reproductives que thérapeutiques ».

-Enfin, la nécessité de disposer d'une grande quantité d'ovocytes pour mettre en œuvre le clonage thérapeutique pourrait, faute d'un strict encadrement, faire peser sur les femmes une pression psychologique et créer les conditions d'un véritable marché. En conclusion, il a été avancé qu'il serait probablement impossible de revenir sur l'autorisation du clonage d'embryon humain, même si cette méthode ne se révélait ultérieurement pas irremplaçable. Ce serait alors avec précipitation qu'aurait été prise une décision aux implications éthiques considérables et irréversibles.

2. La position favorable à la légalisation du clonage thérapeutique

Les tenants de cette position soulignent en premier lieu que l'interdiction des recherches sur l'embryon édictée par l'ancien texte des lois de bioéthique a totalement bloqué en France la recherche sur les cellules-souches embryonnaires.

« Les perspectives thérapeutiques associées au clonage dit thérapeutique sont telles qu'elles rendent éminemment souhaitable l'ouverture maîtrisée qui est proposée par l'avant-projet de loi. Si les premiers succès de thérapie génique ont fait appel à des cellules-souches qui proviennent de sujets adultes, il apparaît possible, bien

qu'encore non démontré, que le clonage dit thérapeutique offre des possibilités thérapeutiques bien plus ambitieuses encore. L'avantage majeur en est la compatibilité immunologique entre les cellules du donneur et celles du receveur. 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. Ce risque est d'autant plus grand que la raréfaction prévisible des embryons IFIV surnuméraires rend plus aléatoire la stratégie de recherche qui repose sur eux.

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. Les travaux sur le clonage dit thérapeutique des embryons humains vont inéluctablement se développer dans divers pays. Au cas où leurs premiers résultats confirmeraient les espoirs placés en eux, les chercheurs français n'auraient pas d'autre solution que de reprendre ces recherches à leur compte, en contradiction avec une loi inadaptée et dans des conditions n'offrant pas nécessairement toutes les garanties souhaitées. Le fait d'y renoncer rendrait la société française dépendante des recherches poursuivies à l'étranger, et en cas de succès elle ne manquerait pas de recourir aux thérapeutiques ainsi obtenues, sans avoir eu un contrôle quelconque sur les règles éthiques qu'elle voudrait voir respecter voire en contradiction avec les principes auxquels elle est attachée. La lourdeur du fonctionnement législatif plaide aussi en faveur de l'autorisation immédiate du clonage dit thérapeutique. Si la révision en cours du dispositif légal -qui ne prendra effet qu'en 2003 au plus tôt- n'autorisait pas la recherche sur les cellules-souches provenant d'embryons ITNS, l'interdiction actuelle, prolongée de manière excessive, serait vécue comme une contrainte abusive pour une recherche tendue vers la mise au point du traitement d'un certain nombre de maladies actuellement incurables. Le dispositif prévu par l'avant-projet offre la souplesse et les assurances nécessaires, avec la création de l'APEGH, à qui il reviendra d'examiner les demandes de protocoles de recherche au cas par cas. L'ampleur des pouvoirs que l'avant-projet de loi confie à cette future agence, organe de contrôle indépendant, agissant en étroite collaboration avec le CCNE, est en effet de nature à offrir toute garantie, tant sur le plan de la qualité scientifique des recherches envisagées que sur celui de la pertinence de leurs objectifs et de leur conformité aux principes éthiques ».

L'ouverture encadrée qui est proposée apparaît donc pour les tenants de cette position comme une solution à la fois prudente et pragmatique.

Les prises de position en Europe

Concernent les avis du GEE et les textes du Conseil de l'Europe

-Les avis du GEE

- L'Avis n°9 du 28 mai 1997, « Aspects éthiques du clonage » se prononce en faveur d'une interdiction du clonage reproductif.

- Dans l'Avis n°15 du 14 novembre 2000 « Aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaine et leur utilisation » le GEE souligne que la création d'embryons aux seules fins de la recherche suscite de fortes inquiétudes car elles représente un pas supplémentaire sur la voie de l'instrumentalisation de la vie humaine ; Il juge inacceptable la création d'embryons à partir de dons de gamètes afin de se procurer des cellules souches étant donné que les embryons surnuméraires représentent une source alternative disponible. Il tient compte de l'intérêt du transfert de noyaux de cellules somatiques à des fins de recherche et de l'intérêt de la création d'embryons par cette technique en vue de thérapie cellulaire future. Mais il considère que ces perspectives thérapeutiques éloignées doivent être mises en balance avec d'autres considérations : risques de banaliser l'utilisation des embryons, risques de pressions exercées sur des femmes en tant que sources d'ovocytes, risques que les possibilités d'instrumentalisation des femmes s'accroissent (puisque actuellement la possibilité d'obtention de lignées de cellules exigeraient de très nombreux ovocytes).

En conclusion il propose d'appliquer le principe de proportionnalité et d'adopter une approche de précaution. Au jour de l'avis, le GEE considérait que cette démarche était prématuré.

-Textes du Conseil de l'Europe

La Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine, ouverte à la signature à Oviédo le 4/4/1997 et entrée en vigueur le 1/12/1999 pour les Etats l'ayant ratifié va plus loin puisqu'il interdit à l'article 18 la constitution d'embryons humains aux fins de recherche.

Un Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine sur l'interdiction du clonage des êtres humains (ST 168), a été signé et ratifié par un certain nombre d'Etats et il est entré en vigueur le 1/3/2001.

La brevetabilité des inventions tirées des cellules souches embryonnaires

Le développement de la recherche sur les cellules souches embryonnaires offre d'importantes promesses thérapeutiques. Les investisseurs potentiels dans ce domaine des biotechnologies veulent avoir la certitude d'une protection juridique des inventions par le brevet, comme cela a été le cas dans le domaine de la recherche sur les séquences géniques.

La loi du 6 août 2004 transposant partiellement la directive du 98/44 du 6 juillet 1998 et visant inventions tirés d'éléments issus du corps humain peut s'appliquer à cette catégorie d'inventions. Pour autant la spécificité de l'origine des cellules embryonnaires interroge l'éthique : l'avis n°16 du 7 mai 2002 du Groupe européen d'éthique (GEE) expose qu'une prohibition de la brevetabilité serait contraire à l'intérêt général et à celui des patients en particulier car cela aurait pour conséquence de ralentir nécessairement la recherche dans ce domaine. Au plan juridique, la directive européenne 98/44/CE du 6 juillet 1998 autorise-t-elle la brevetabilité de telles inventions ? La question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines au regard de la directive (CE) 98/44 est actuellement débattue en Europe

alors que des brevets ont déjà été délivrés aux Etats-Unis pour ce type de cellules. Deux situations sont à distinguer.

1° Cellules souches ordinaires

Un certain nombre de demandes de brevet examinées actuellement devant les offices de brevet, concernent essentiellement des inventions portant non pas sur de simples lignées de cellules souches mais sur des lignées dérivées à l'issue d'un processus technique mené in vitro. Les transformations qu'elles subissent en laboratoire, d'abord pour être isolées, purifiées puis modifiées en vue de donner lieu à des lignées de cellules dérivées destinées à être conservées et utilisées, soit par des traitement in vitro, soit génétiquement pour leur permettre d'acquérir les caractéristiques nécessaires en vue d'applications industrielles précises, changent leur statut : elles n'apparaissent plus assimilables à des éléments du corps humain.

On peut en conclure que les demandes de brevets ayant pour objet des cellules souches humaines ne semblent pas devoir être rejetées au regard des articles 3 et 5 de la directive dès lors que ces cellules sont isolées du corps humain et résultent de procédés techniques les ayant modifiées, et c'est bien en ce sens que se prononce le GEE dans l'avis n° 16.

Les inventions relatives aux procédés (procédés d'isolement, d'enrichissement, de culture, de transformation) impliquant des cellules souches humaines autres qu'embryonnaires ne semblent pas rencontrer d'obstacles éthiques ou juridiques, à condition de respecter les critères classiques de brevetabilité (nouveau, activité inventive et application industrielle) et sous réserve de ne pas être frappées par la prohibition figurant à l'article 6.2 interdisant la brevetabilité des « procédés de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique de l'être humain, ... ». Hormis ces exceptions, les offices de brevets français, britannique, américain ainsi que l'OEB en acceptent la brevetabilité.

S'agissant des inventions de produits, le droit des brevets ne distingue pas selon l'origine des éléments biologiques qui sont utilisés ou revendiqués : la brevetabilité de protéines, de séquences génétiques, ou de lignées cellulaires d'origine humaine a été acceptée dans les mêmes conditions par l'OEB et les inventions relatives aux produits (portant sur des cellules souches humaines autres qu'embryonnaires) semblent pouvoir être brevetées sans difficulté au même titre que les inventions sur les séquences génétiques²⁰⁰.

2° Cellules souches embryonnaires

Ainsi que le souligne l'avis n° 16 du GEE, ceux qui s'opposent à la recherche sur l'embryon seront en principe opposés à toute brevetabilité. Ceux qui acceptent la recherche sur l'embryon peuvent être réticents à l'idée de breveter tandis que

²⁰⁰ Brevet EP n° 041-313, délivré le 12 sept. 1990 « Séquences d'ADN, molécules d'ADN recombinant et procédés pour la production de l'interféron de fibroblastes humains », Biogen Inc ; Brevet EP n° 112-149, délivré le 10 avril 1991, « Clonage moléculaires et caractérisation de la séquence d'un autre gène codant pour la relaxine humaine ».

d'autres considérant les bénéfices médicaux, attendus tiendront la brevetabilité comme acceptable.

La question se pose de savoir si les cellules souches embryonnaires doivent être assimilées à des embryons au regard de l'article 6 de la directive (CE) 98/44 qui prévoit un certain nombre d'exclusions de la brevetabilité pour des raisons tenant à l'ordre public et aux bonnes mœurs

Selon l'article 6 paragraphe 1²⁰¹ de la directive « les inventions dont l'exploitation commerciale seraient contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs sont exclues de la brevetabilité... » Selon l'article 6 paragraphe 2c de la directive²⁰², « Au titre du §1, ne sont notamment pas brevetables (...) les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales ».

L'article 6.2 de la directive apparaît comme une exception au principe général de brevetabilité, et il doit être entendu de manière stricte : peut-on alors considérer que le terme d'embryon ne vise pas celui de cellules embryonnaires ?

A cet égard, la décision rendue par le Tribunal administratif de Paris²⁰³ (supra) et confirmée en appel par l'arrêt du 9 mai 2005²⁰⁴ en matière d'importation de lignées de cellules souches embryonnaires apparaît pertinente. Le Tribunal administratif de Paris affirmait la validité de l'autorisation ministérielle au regard d'un décret du 23 février 2000 relatif à l'importation et à l'exportation de tissus, cellules du corps humain et dérivés, et rejetait la requête en annulation du demandeur, d'une part parce que « les cellules souches d'origine embryonnaire, constituent des cellules du corps humain » et à ce titre, elles peuvent être importées à des fins scientifiques selon les termes de l'article L. 1245.4 du Code de la santé publique ; ensuite, parce que « la décision contestée autorisant l'importation de cellules souches d'origine embryonnaire n'avait pour objet de permettre la conception ou l'utilisation d'un embryon à des fins commerciales ou industrielles », ni une expérimentation sur l'embryon puisque « les cellules souches d'origine embryonnaire ne sont pas des embryons ». La motivation de l'arrêt du 9 mai 2005 de la Cour administrative d'appel va dans le même sens en constatant que « les cellules souches pluripotentes prélevées sur des embryons humains au stade du blastocyste ne constituent pas l'embryon et sont insusceptibles de permettre le développement d'un embryon ».

L'assimilation des cellules embryonnaires pluripotentes à de simples cellules issues du corps humain pourrait fonder la légitimité de la brevetabilité des inventions issues de cellules souches embryonnaires.

L'avis n°16 du Groupe Européen d'Ethique, souligne (page 16) que l'exclusion de la brevetabilité de l'art. 6.2 ne vise que l'embryon et non les cellules souches en laissant « ouverte la question de la brevetabilité de cellules obtenues à partir d'embryons ayant fait l'objet de dons ». Le terme de don exclut en effet tout acte à visée

²⁰¹ transposé par la loi du 6 août 2004 à l'article L.611-17 CPI qui vise également la contrariété « à la dignité de la personne humaine »

²⁰² transposé à l'identique par la loi du 6 août 2004 à l'article L. 611-17 © CPI.

²⁰³ TA Paris 21 Janvier 2003, n° 0207626/6 Alliance pour les droits de la vie c/ autorisation ministérielle, site Légifrance

²⁰⁴ Cour adm d'appel, 3^{ème} Ch B, n° 03PA00950, 9 mai 2005.

commerciale ou industrielle. En France les dispositions issues des lois de bioéthique ne permettent pas d'autres alternatives puisque le principe de non-patrimonialité ne permet que des dons d'éléments issus du corps humain. Des cellules souches embryonnaires isolées et « travaillées » ayant une application industrielle répondraient aux conditions de brevetabilité et leur statut juridique serait proche de celui de la cellule adulte (Cf Article H. Gaumont-Prat, La brevetabilité des inventions impliquant des cellules souches, Revue Dalloz, 15 déc 2005).

Contribution de Julia Kristeva
Membre du Conseil économique et social.
Titulaire de la chaire de théorie de la Littérature à l'Institut
Universitaire de France

Paris, le 9 mai 2006

En l'absence d'un code moral universel : éclairez les choix

Parmi les nombreuses et difficiles questions que soulève la révision de la loi relative à la bioéthique, notamment au sujet des « cellules souches dans les thérapies cellulaires et le clonage non reproductif », je retiendrai deux aspects :

1. Le statut de l'embryon ;
2. Le statut de la personne handicapée.

Nous le sentons obscurément : la politique change d'époque, la biologie et l'éthique s'insinuent toujours davantage dans la gouvernance, quand elles ne la dominent pas, et embarrassent le législateur dépourvu de l'appui d'un consensus moral. Devant ces difficultés, certains n'hésitent pas (cf. le débat Habermas-Ratzinger) à recommander une improbable fusion de la *foi* avec la *raison*. Les impasses modernes se donnent l'apparence de techniques, mais ne tardent pas à révéler leur fondement métaphysique. Le monde sera-t-il sauvé quand on aura remplacé le pétrole par des biocarburants, mais au détriment de qui et de quoi ? Et quand on aura remplacé les cabinets noirs des hommes politiques par le sourire réglementaire des filles du père, gouvernantes rigoureuses de la famille et du CAC 40, au-delà des partis et des sexes ? Ou encore quand le Créateur aura passé le relais de notre destin aux technologies de la *biopoièse*, autrement dit de la création de la vie ? Cette dernière perspective, qui fait cauchemarder le Comité d'éthique, n'est-elle pas d'ailleurs déjà en cours ? Et depuis quand ? Depuis l'invention de l'ADN, des cellules souches, du clonage reproductif ? Ou depuis la bombe atomique ? A moins que ce ne soit depuis celle de l'électricité, de la pénicilline, de la circulation de sang, de la hache, du feu ? « Peut-on arrêter le progrès ? », font semblant de se demander les esprits libres, chercheurs, scientifiques, inventeurs. « C'est une monstruosité, un crime contre la dignité humaine ! » – répondent les belles âmes qui retournent à la liturgie de leur enfance. En résumé : comment sauver la recherche sans autoriser la barbarie ?

Rendons-nous à l'évidence : l'Eglise catholique, reprenant à son compte Aristote et Thomas d'Aquin, est un des remparts les plus sûrs, parce que cohérent, contre les docteurs Folamour de tous bords. Puisque la vie est présente dès le début de la conception (avec le patrimoine génétique), toute cellule embryonnaire est une « personne potentielle », *ergo* n'y touchons pas ! Oublions donc les cellules souches embryonnaires, il y a tout ce qu'il faut dans les cellules souches adultes. Mais, modèle de raisonnement oblige : pas d'avortement non plus.

C'est là que la cohérence devient absurde : c'est là que le souci de liberté féminine, et de liberté tout court, abandonne la cohérence logique au profit d'une recherche de liberté raisonnable. Mais laquelle ? Mon voisin de droite m'encourage en affirmant que la science ne sait pas encore si les cellules adultes et les cellules embryonnaires ont vraiment le même potentiel. Ma voisine de gauche me souffle qu'il n'y pas de « personne » avant la huitième, voire la douzième semaine de grossesse, puisqu'un embryon de cet âge, dans l'état actuel de la technique, n'est pas vivable sans l'utérus maternel. Est-ce le feu vert pour les thérapies cellulaires embryonnaires ? En attendant que la recherche change la donne ? Et pourquoi ne pas « utiliser » – horrible vocable – ces cellules-là, actuellement congelées en nombre croissant, à condition qu'elles soient « libérées » par un accord parental en bonne et due forme, pour soulager telle maladie, telle handicap ?

Voilà que je m'enlise dans des compromis, compromissions, contradictions. Je tique sur le « projet parental », l'« accord parental ». Pourquoi les « parents » seraient-ils les seuls maîtres à bord ? Des parents-décideurs, et de plus en plus la mère-décideur, en lieu et place du Créateur, des règles de parenté qui structurent les sociétés dites primitives, du consensus manquant aux démocraties plurielles ? Que veut dire « le désir d'avoir » ou « de ne pas avoir » d'enfant(s) ? Quel manque, quelle jouissance, quel acharnement satisfait-il ? Le savent-ils, le savons-nous, comment le savoir, qui le sait, qui peut le savoir ?

Alors, je décide d'être minimaliste, et je savoure l'honnêteté de mes compromis : laisser du temps au temps, réviser la loi sur la bioéthique le plus souvent possible, ne pas abandonner la recherche thérapeutique à ceux qui s'y adonneraient sans aucun encadrement, donner la parole à toutes les sensibilités – idéologies – philosophies, informer et former les parents, c'est-à-dire le corps social tout entier. Comment ? Par le débat. En pure perte ? Peut-être. Certains préféreraient interdire ? Autant arrêter la fonte des glaces du pôle nord et du pôle sud en dressant des barrages. Il nous reste une seule valeur, la vie, et nous ne savons même pas ce que c'est. Si on commençait par s'interroger ?

1. Pour le dire autrement, la position aristotélo-thomiste, réinterprétée dans l'optique de l'église catholique, qui attribue logiquement un statut de « personne humaine potentielle » à l'embryon dès la conception, paraît être la seule protection radicale au regard des dérives contre les droits de l'homme. En effet, celles-ci peuvent être entraînées aussi bien par la dynamique scientifique (jusque dans son souci humaniste de soulager la souffrance, d'améliorer la connaissance du développement cellulaire, etc.), que par le report de l'autorité éthique sur le « projet parental » ou sur l'« état historique d'une société donnée » (avec les risques qu'ils comportent de réduire l'humain à un matériau au service d'idéologies eugénistes et totalitaires).

A l'étape actuelle de la science et de la société, cependant, un *compromis* semble s'imposer pour, à la fois prévenir la barbarie et accompagner le développement des connaissances.

Il me semble important, dans cette perspective, de considérer les cellules souches de l'embryon humain, quelles qu'elles soient – libérées du « projet parental par un accord réfléchi et juridiquement formulé par les parents », ou « produites » dans un

but expérimental exclusif dans les mêmes conditions – *ne possèdent pas le statut de « personne »*. Elles peuvent alors être soumises à la désintégration à des fins de recherche.

Le développement en cours des connaissances sur les cellules souches adultes pourrait restreindre, voire supprimer, dans un proche avenir, l'intérêt d'une recherche sur les cellules souches embryonnaires. Dans cette perspective, la loi pourrait être ajustée de nouveau. A l'étape actuelle, l'utilisation « embryons congelés » à des fins de recherche paraît plus optimale dans la perspective de « compromis » que j'adopte, que la pure et simple destruction.

L'équilibre, fragile, entre « protectionnisme » (protéger l'embryon) et « intentionnalisme » (suivre le projet parental) que je défends suppose un transfert de l'autorité morale sur l'opinion publique à un moment historique donné, et nécessite par conséquent un effort considérable d'information, d'analyse et de formation des acteurs sociaux. Cet effort, qui manque actuellement, devrait être assumé par l'école, les médias et la recherche en sciences humaines sur de « nouveaux objets » de connaissance telles, précisément, que les préoccupations bioéthiques. Il nous faudra inventer une véritable *culture de la parentalité*, laquelle fait totalement défaut dans la globalisation sécularisée. C'est cet effort, et cet effort seulement, qui pourrait faire du « projet parental » ou de l'« intérêt social » une source d'éthique raisonnée, hors de toute soumission à des besoins aveugles chez l'homme et la femme. Le désir de « donner la vie » ou de « ne pas donner la vie » n'est pas un instinct biologique « naturel », mais résulte d'un mélange de facteurs symboliques, personnels et socio-historiques, qui ne constituent nullement en eux-mêmes une garantie éthique optimale pour la vie de la personne à naître. Il importe donc que la nécessité de cette *formation continue* des candidats au « projet parental », c'est-à-dire du corps social dans son ensemble, soit clairement formulée dans la loi. Faut-il rappeler que la République et notre humanisme sécularisé n'ont pas pris la peine de développer sinon un système, du moins une tribune de discussion et de formation continue sur l'éthique de la parentalité (laquelle demeure, à l'étape actuelle, du ressort des seules religions) ? *L'Ecole des parents*, qui d'ores et déjà n'ignore pas ces problèmes délicats, pourrait être clairement le pivot de cette formation.

2. La recherche sur les cellules souches embryonnaires et/ou adultes pourrait permettre les traitements précoces de certains handicaps *in utero* ou développés ultérieurement, pour rendre ainsi effectif le souci de dignité humaine qui anime tous les participants au débat, mais différemment et pas toujours avec le pragmatisme nécessaire, notamment dans les situations de handicap. Cependant, il convient de respecter aussi bien la liberté des parents de procéder à des avortements dans le cadre de la législation actuelle, que celle d'assumer la vie d'une personne, qu'elle que soit la gravité de son handicap.

Sur ce point aussi, *l'information* et la formation de la mère, du couple et de la société demeure l'impératif majeur. Le respect de la personne humaine, au sens anthropologique *d'humain* comme au sens de *sujet à statut politique* titulaire des droits de l'homme, n'est pas remis en cause, ni même relativisé, par les thérapies cellulaires, si les cellules souches embryonnaires sont prélevées dans les périodes précoces où,

dans l'état actuel des techniques, l'embryon n'est pas viable, soit avant huit semaines. Au contraire, toutes les recherches doivent se poursuivre pour réduire les déficits et prévenir les handicaps. Mais sans perdre de vue que la vulnérabilité est constitutive de l'être humain, situé au carrefour des hasards biologiques et des hasards du sens dans les liens à autrui. Et que, par conséquent, l'« enfant parfait » est un fantasme aussi impossible que dangereux, condamnant implicitement à mort les plus vulnérables parmi les humains.

En revanche, l'évolution des connaissances et des techniques rendant rapidement caducs ces ajustements de « compromis », il est nécessaire de revoir la législation sur un rythme plus soutenu ; d'ouvrir le débat de type « comité de bioéthique » au grand public, par le biais de la pédagogie et des médias ; et d'accompagner le « projet parental », notamment celui de la femme mère qui semble être, actuellement, le « décideur » principal, d'une information et d'une formation sur les enjeux éthiques et sociaux que comporte son « libre choix ». Cela peut prendre la forme, notamment dans les services médicaux, gynécologiques, d'obstétrique et de recherche biothérapeutique, d'équipes de prise en charge psychologique et bioéthique, qui seraient des médiateurs entre le « projet scientifique » et le « projet parental ». Et d'une plus grande mobilisation de l'École des parents.

En effet, l'exigence de liberté des hommes et des femmes du troisième millénaire ne saurait être soumise à des impératifs éthiques extratemporels. Tout en bénéficiant des apports scientifiques susceptibles d'améliorer l'existence humaine, et en l'absence d'un code moral universel, il ne nous reste que le recours au *débat* le plus largement ouvert et le plus largement informé, pour *éclairer des choix* qui relèvent de la conscience et du désir de chacun, mais qui ne peuvent se réaliser sans une solidarité réciproque dans le respect de la diversité des vies humaines.

Or, s'il est vrai que *la vie* reste la seule valeur d'une société qui semble avoir perdu toutes les autres, le débat rouvert par la révision de la loi révèle l'absence de consensus sur le sens que nous donnons à *la vie*. Les difficultés que rencontrent législateurs et chercheurs se heurtent à cette carence, qui est celle de l'humanisme moderne.

A moins que ce ne soit aussi sa chance, car elle incite à ne pas tenter de remédier aux impasses par des *a priori*, les uns généreusement protecteurs, les autres courageusement innovants, mais par l'attention scrupuleuse que méritent les situations singulières des individus, et par l'accompagnement vigilant que requièrent les avancées des techniques.

**ANNEXE 4 : RAPPORT ET PROPOSITION DE LOI RELATIFS A LA
BIOETHIQUE**

N° 2198

N° 238

ASSEMBLÉE NATIONALE

SÉNAT

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE
1958

ONZIÈME LÉGISLATURE

SESSION ORDINAIRE DE 1999-2000

Enregistré à la présidence de
l'Assemblée nationale
le 24 février 2000

Annexe au procès-verbal de la séance
du 24 février 2000

OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES

RAPPORT

SUR

LE CLONAGE, LA THÉRAPIE CELLULAIRE
ET L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE
DES CELLULES EMBRYONNAIRES

PAR M. Alain CLAEYS,
Député.

PAR M. Claude HURIET,
Sénateur.

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée
nationale
par M. Jean-Yves LE DÉAUT,
Premier Vice-Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Henri REVOL,
Président de l'Office.

N° 2346

ASSEMBLÉE NATIONALE
CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
DOUZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 25 mai 2005.

PROPOSITION DE LOI

*visant à autoriser les recherches
sur le clonage thérapeutique,*

(Renvoyée à la commission des affaires culturelles, familiales et sociales,
à défaut de constitution d'une commission spéciale dans les délais prévus
par les articles 30 et 31 du Règlement.)

PRÉSENTÉE

par M. Roger-Gérard SCHWARTZENBERG

Député.

EXPOSÉ DES MOTIFS

Mesdames, Messieurs,

Le 12 février 2004, la revue américaine *Science* a rendu compte des travaux de chercheurs de l'Université de Séoul, qui sont parvenus à créer des embryons humains par transfert de noyaux de cellules somatiques dans le but d'obtenir des cellules souches à visée thérapeutique, technique souvent appelée « clonage thérapeutique ». Le 20 mai 2005, la même revue a annoncé que cette équipe du Pr Woo Suk Hwang a réussi à cultiver onze lignées de cellules souches obtenues à partir de ces embryons clonés, cellules susceptibles de se différencier en différents tissus.

Le 20 mai 2005, également, *The Times* a annoncé que des scientifiques de l'Université de Newcastle ont, eux aussi, réussi à créer un embryon humain par transfert nucléaire dans ce même but : obtenir des cellules souches à visée thérapeutique.

Cette double réussite des chercheurs sud-coréens et britanniques marque une étape décisive vers la médecine régénératrice et les thérapies cellulaires, qui visent à remplacer des cellules déficientes ou insuffisamment nombreuses par des greffes de cellules. **Il ouvre la voie au traitement de maladies graves et souvent incurables aujourd'hui** : maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Huntington, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique), cardiopathies,

hépatites, diabète insulino-dépendant, lésions traumatiques de la moelle épinière, etc.

Les cellules souches peuvent provenir d'embryons conçus *in vitro* dans les centres d'assistance médicale à la procréation qui, ne faisant plus l'objet d'un projet parental, sont conservés depuis par congélation. Mais les cellules prélevées sur ces embryons dits « surnuméraires » ne sont évidemment pas identiques à celles du receveur et peuvent provoquer des phénomènes de rejet.

En revanche, **le transfert de noyaux de cellules somatiques présente l'avantage d'éviter le rejet immunologique**, car, dans cette autogreffe, le receveur est greffé avec ses propres cellules, avec des cellules autologues et non hétérologues.

Le transfert nucléaire constitue des lignées cellulaires totalement compatibles avec le système immunitaire du patient donneur du noyau. Cette technique est donc plus efficace puisqu'elle permet d'obtenir des cellules souches génétiquement identiques à celles du patient et, dès lors, des tissus parfaitement histocompatibles, qui ne connaîtront pas de rejet après leur transplantation.

Autoriser les recherches sur le clonage thérapeutique

Le 22 janvier 2002, les ministres de la Recherche et de la Santé du gouvernement Jospin avaient fait adopter le projet de loi de bioéthique en première lecture par l'Assemblée nationale, à une très large majorité (325 voix contre 21), dépassant les clivages habituels. D'une part, ce texte autorisait les recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires, tout en les soumettant à un strict dispositif d'encadrement. D'autre part, il ouvrait la voie à une légalisation à terme du clonage thérapeutique, en chargeant l'Agence de la biomédecine d'assurer une veille scientifique sur le développement des connaissances et techniques dans ce domaine et de proposer au gouvernement les orientations et mesures qu'il pourrait appeler.

Avec le développement des connaissances et techniques dû en particulier aux travaux des biologistes de Séoul et Newcastle, **il importe désormais d'autoriser le clonage thérapeutique, comme cela avait été envisagé dès janvier 2002.**

Depuis, cependant, les ministres de la Recherche et de la Santé du gouvernement Raffarin II ont déposé ou inspiré des amendements, lors de l'examen du projet de loi de bioéthique au Sénat en janvier 2003, puis au cours de sa seconde lecture à l'Assemblée nationale en décembre 2003, qui ont profondément modifié le texte initial et interdit toute recherche sur le clonage thérapeutique. Dès lors, **la loi de bioéthique du 6 août 2004 interdit, à son article 25, toute recherche sur le clonage thérapeutique.**

Dorénavant, l'article 25 de la loi du 6 août 2004 dispose : « *Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques.* »

Cette interdiction, insérée par cette loi à l'article L. 2163-5 du code de la santé publique, a été assortie d'une nouvelle disposition pénale, l'article 511-8-1 du code pénal, qui stipule : « **Le fait de procéder à la constitution par clonage d'embryons**

humains à des fins thérapeutiques est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100.000 euros d'amende. »

Cette interdiction, sous sanction pénale, se fonde sur trois arguments, qui ne sont pas ou plus recevables.

· Première objection : créer des embryons, même en vue de développer de nouvelles thérapies, ne serait pas éthiquement admissible, car, dès son commencement, la vie humaine aurait un caractère sacré. Cette objection dépend des convictions spirituelles ou philosophiques de chacun. Pour certains, l'embryon de six jours est déjà un être humain. Pour d'autres, ce n'est qu'une personne humaine potentielle. Pour d'autres enfin, c'est seulement un assemblage de 125 cellules encore indifférenciées.

Dans une « République laïque » (article 1^{er} de la Constitution), le législateur ne peut transformer un article de foi en article de loi. Il ne peut privilégier telle conviction philosophique ou religieuse par rapport à telle autre, au risque d'imposer une vision particulière à l'ensemble de la société. Conscient de cet impératif de laïcité, le gouvernement Chirac avait fait voter la loi de 1975 sur l'IVG, bien qu'elle pût heurter les convictions de certains élus de droite.

· Deuxième objection : autoriser le clonage thérapeutique risquerait d'ouvrir la voie au clonage reproductif. Car, si leur finalité est essentiellement différente, ils recourent à la même technique initiale : transférer un noyau somatique dans un ovocyte énucléé. Une fois cet embryon créé, il pourrait être implanté dans un utérus pour donner naissance à un bébé clone.

Or, le projet de loi voté en janvier 2002 avait d'ores et déjà interdit le clonage reproductif en créant une nouvelle incrimination punie de vingt ans de réclusion, peine portée à trente ans dans la loi du 6 août 2004.

· Troisième argument : le risque d'un commerce des ovocytes nécessaires au clonage thérapeutique. En réalité, ce risque n'existe pas en France où la loi impose la gratuité du don. L'article L. 665-13 du code de la santé publique dispose ainsi : *« Aucun paiement, quelle en soit la forme, ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits. »*

Par ailleurs, en avril 2003, au colloque annuel de la Human Genome Organization, une équipe japonaise a annoncé avoir réussi à produire des ovocytes à partir de cellules souches embryonnaires de souris. Si ces résultats s'avéraient transposables à l'être humain, l'obtention des ovocytes s'en trouverait grandement facilitée.

Enfin, postérieurement à la promulgation de sa loi de bioéthique du 6 août 2004, la France a signé le 29 octobre 2004 le traité établissant une Constitution pour l'Europe. **A son article II-63, la Charte des droits fondamentaux, intégrée à ce traité, prohibe seulement le clonage reproductif humain, mais n'interdit nullement le clonage thérapeutique.**

Si, malgré l'échec du référendum du 29 mai 2005, la France ratifie à terme ce traité, celui-ci aura « une autorité supérieure à celle des lois », conformément à l'article 55 de la Constitution française de 1958.

Par ailleurs, les dispositions de la loi française du 6 août 2004 interdisant le clonage thérapeutique pourraient être censurées par la Cour de justice de l'Union européenne, qui sera garante de l'application de la Constitution européenne et de sa Charte des droits fondamentaux. En effet, comme le rappelle désormais expressément l'article I-6 de la Constitution européenne, le droit de l'Union européenne prime le droit des Etats membres.

Prohiber le transfert nucléaire, comme le fait la loi du 6 août 2004, est préjudiciable au droit des malades à être soignés. Ceux-ci ont le droit de voir les recherches progresser et développer de nouvelles thérapeutiques réellement efficaces, susceptibles de leur apporter des chances de guérison.

En outre, cette prohibition, qui méconnaît les droits des malades, entrave les chercheurs français qui se voient interdire des recherches que peuvent mener leurs collègues de plusieurs autres pays et vont donc se trouver distancés durablement dans la compétition scientifique internationale.

Pour cette double raison, le **Comité consultatif national d'éthique** s'est prononcé pour la légalisation du clonage thérapeutique dès son avis du 18 janvier 2001. **L'Académie des sciences** a fait de même dans son rapport du 23 janvier 2003.

La présente proposition de loi vise donc à abroger l'article 511-18-1 du code pénal et l'article L. 2163-5 du code de la santé publique, insérés dans ces codes par l'article 25 de la loi de bioéthique du 6 août 2004, qui interdisent sous sanction pénale les recherches sur le clonage thérapeutique et à remplacer l'article L. 2163-5 du code de la santé publique par une autre rédaction autorisant ces recherches en les soumettant au respect d'un strict dispositif d'encadrement.

Un strict dispositif d'encadrement

Ce dispositif sera le même que celui établi par le projet de loi de bioéthique voté en première lecture par les députés le 22 janvier 2002, dispositif qui a été maintenu dans la loi du 6 août 2004 et inséré par celle-ci à l'article L. 2151 -5 du code de la santé publique.

Ce dispositif d'encadrement, prévu pour les recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires, s'appliquera également aux recherches sur le clonage thérapeutique. Il imposera le respect des conditions suivantes :

- Une telle recherche ne peut être entreprise que si son protocole a fait l'objet d'**une autorisation par l'Agence de la biomédecine**, après avis de son conseil d'orientation.

- La décision d'autorisation est **délivrée en fonction de la pertinence scientifique du projet de recherche, de ses conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique.**

- La décision de l'Agence, assortie de l'avis de son conseil d'orientation, est **communiquée aux ministres chargés de la recherche et de la santé** qui peuvent, lorsque la décision autorise un protocole, interdire ou suspendre la réalisation de ce protocole lorsque sa pertinence scientifique n'est pas établie ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

- A l'inverse, ces ministres peuvent, en cas de refus d'un protocole par l'Agence, demander à celle-ci, dans l'intérêt de la santé publique ou de la recherche scientifique, de procéder dans délai un de trente jours à un nouvel examen du dossier ayant servi de fondement à la décision.

- **Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation, le clonage reproductif étant interdit et passible de trente ans de réclusion criminelle.**

Ce dispositif de régulation, très précis permettra d'évaluer et d'encadrer très rigoureusement les recherches sur le clonage thérapeutique.

- Enfin, il importe d'ajouter à ces dispositions que **les recherches sur le clonage thérapeutique ne pourront être menées que sur des embryons n'ayant pas atteint le stade de la différenciation tissulaire**, intervenant vers le 6^e ou le 7^e jour.

A ce stade, le blastocyste comporte seulement 125 à 250 cellules encore indifférenciées.

Poser de nouveau en principe l'autorisation des recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires

Cette proposition de loi a aussi un second objet : revenir à la rédaction initiale du projet de loi de bioéthique, votée en première lecture où l'Assemblée nationale le 22 janvier 2002, pour **les recherches sur les cellules souches provenant d'embryons surnuméraires devenus sans projet parental.**

Alors que le texte voté par les députés à une très large majorité en janvier 2002 posait en principe l'autorisation des recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires, la loi du 6 août 2004 pose en principe leur interdiction. Elle dispose en effet, à son article 25, inséré à l'article 2151-5 du code de la santé publique :

« La recherche sur l'embryon est interdite.

« Par dérogation au premier alinéa, et pour une période limitée à cinq ans à compter de la publication du décret en Conseil d'Etat prévu à l'article L. 2151-8, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs. »

De 2002 à 2004, l'on est donc passé d'une autorisation de principe à une interdiction de principe, qui ne peut être surmontée qu'à titre dérogatoire et transitoire. **L'autorisation était le principe, elle est devenue l'exception.**

Cette inversion de régime par la loi du 6 août 2004, ce renversement de perspective marquent un recul, préjudiciable à la fois à la recherche française et surtout aux droits des malades en attente de thérapies nouvelles.

La présente proposition de loi a donc un double objet.

D'une part, autoriser les recherches sur le clonage thérapeutique en les soumettant à un strict dispositif d'encadrement, c'est-à-dire au respect des mêmes conditions que celles prévues pour les recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.

D'autre part, **poser de nouveau en principe l'autorisation des recherches sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires**, qui sont actuellement interdites par l'article 25 de la loi du 6 août 2004, inséré à l'article L. 2152-5 du code de la santé publique, et ne peuvent être actuellement autorisées que « *par dérogation* » et « *pour une période limitée à cinq ans* ».

Il importe d'abroger ces deux interdictions, résultant de la loi du 6 août 2004. En effet, d'une part, celles-ci entravent les chercheurs français, qui ne peuvent mener les mêmes recherches que leurs collègues de plusieurs autres pays et risquent donc d'être durablement distancés par ceux-ci dans la compétition scientifique internationale. **D'autre part - et surtout - ces dispositions pénalisent les malades, atteints d'affections graves et souvent incurables aujourd'hui**, qui sont en attente de thérapies nouvelles pouvant résulter de ces recherches.

PROPOSITION DE LOI

Article 1^{er}

L'article 511-18-1 du code pénal est abrogé.

Article 2

L'article L. 2163-5 du code de la santé publique est abrogé.

Article 3

L'article L. 2151-5 du code de la santé publique est ainsi modifié.

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

« La recherche sur l'embryon humain est autorisée sous réserve du respect des conditions énumérées aux troisième à neuvième alinéas. » ;

2° Au troisième alinéa, les mots : « Par dérogation au premier alinéa, et pour une période limitée à cinq ans à compter de la publication du décret en Conseil d'Etat prévu à l'article L. 2151-8, » sont supprimés ;

3° Au quatrième alinéa, la première phrase est ainsi rédigée :

« Une recherche peut être conduite 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. » ;

4° Il est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

« La constitution par clonage d'embryons humains à des fins thérapeutiques et les recherches sur les embryons ainsi constitués sont autorisées sous réserve du respect des mêmes conditions que celles énoncées aux troisième à septième alinéas pour les recherches menées 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.

« Ces recherches ne peuvent être menées que sur des embryons n'ayant pas atteint le stade de la différenciation tissulaire. »

ANNEXE 5 : LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

▪ Tableaux

Tableau 1 : Les cellules souches totipotentes, pluripotentes et multipotentes 21

Tableau 2 : Le système HLA 24

Tableau 3 : Tableau comparatif des propriétés des Cellules souches adultes et des Cellules souches embryonnaires (ES) 55

Tableau 4 : Brevetabilité des cellules souches et application de la directive 98/44 du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques 97

Tableau 5 : Recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires – Etats des lieux des législations dans le monde 146

▪ Figures

Figure 1 : Embryogenèse et potentialité des cellules au cours

du développement	22
Figure 2 : le sang placentaire dit « sang de cordon »	23
Figure 3 : Schéma en coupe d'un œil – le corps ciliaire	28
Figure 4 : L'embryon au stade blastocyste	44
Figure 5 : Deux ovocytes au moment de la fécondation	48
Figure 6 : Embryon au stade 4 cellules, deux jours après l'insémination FIV ou ICSI	49
Figure 7 : Embryon au stade 8 cellules (8 blastomères)	66
Figure 8 : Le clonage par scission gémellaire de l'œuf fécondé	67
Figure 9 : Photo d'un ovocyte mature après prélèvement dans l'ovaire	68
Figure 10 : Etapes du clonage reproductif et thérapeutique humain	72
Figure 11 : Schéma - La nidation	74
Figure 12 : Photos - La nidation	75
Figure 13 : L'apport du clonage animal à la recherche médicale	78