



Inserm

La science pour la santé
From science to health

**La recherche sur les
embryons et les modèles
embryonnaires à usage
scientifique (MEUS)**

**Comité d'éthique
de l'Inserm**

Groupe " Embryon et Développement "

**Janvier
2019**

De la recherche sur les embryons à la recherche sur les modèles embryonnaires

Les projets visant à améliorer les connaissances sur les embryons humains et à mettre au point de techniques de thérapie embryonnaire demandent que l'on fasse des recherches sur les embryons humains, comme nous l'avons dit dans nos Notes précédentes. Ces recherches peuvent être menées sur des embryons qui ont été conçus par FIV et qui ne répondent plus à un projet parental, mais elles peuvent aussi avoir recours à des embryons ou à des entités embryonnaires qui ont été constitués spécifiquement, ainsi que le montrent un nombre croissant de publications scientifiques internationales¹. Plusieurs équipes françaises participent à ce mouvement, ce qui a amené trois chercheurs à contacter le groupe « Embryon et Développement » du CEI, afin de partager avec lui leurs interrogations éthiques et les difficultés qu'ils rencontraient parfois. Nous présentons brièvement ici leurs projets, afin d'illustrer le propos et les réflexions qui vont suivre :

1. Pour pouvoir étudier les conséquences de l'apport d'un génome mitochondrial exogène non « sélectionné » par le noyau, puis la coexistence de deux génomes mitochondriaux différents dans une même cellule, en l'occurrence dans un ovocyte fécondé (zygote ou première cellule embryonnaire), Julie Steffann et Jean-Paul Bonnefont (Génétique APHP – Imagine INSERM UMR1163), en collaboration avec Nelly Achour Frydman (Biologie de la reproduction APHP) ont proposé d'analyser le transcriptome d'entités embryonnaires humaines obtenues à partir de zygotes triploïdes, donc non viables, donnés à la recherche. L'objectif est d'évaluer un potentiel effet délétère du transfert de pronucléi. Ce projet est essentiel pour appréhender les conséquences possibles d'un remplacement mitochondrial sur la physiologie cellulaire et il devrait apporter des informations majeures pour la faisabilité et la sécurité d'essais cliniques qui ont déjà été autorisés dans certains pays comme le Royaume-Uni, avant que ne soient découverts que des incompatibilités entre génome mitochondrial et génome nucléaire pourraient compromettre le développement². Le projet de recherche a été autorisé par l'Agence de la Biomédecine (ABM) en mai 2016. Une requête a été alors déposée par la Fondation

1. En France, il est interdit de créer des embryons pour la recherche. Nous reviendrons plus loin sur le sujet.

2. Ana Latorre-Pellicer et al., *Nature*, 2016, vol. 535, p. 561-565.

Jérôme Lejeune (FJL) pour faire annuler cette autorisation, soutenant notamment que la recherche envisagée avait pour but de constituer par clonage des embryons humains et de créer des embryons transgéniques. Cette requête a été rejetée en juin 2017 par le tribunal administratif de Montreuil, mais depuis la FJL a fait appel de cette décision.

2. Un autre groupe français, dirigé par Laurent David (CRTI, INSERM UMR1064), souhaite étudier les facteurs régulant la pluripotence cellulaire sur des modèles embryonnaires humains constitués par assemblage de cellules souches pluripotentes induites (IPS) mimant les cellules de l'épiblaste préimplantatoire et de cellules souches trophoblastiques. Ce travail est mené en collaboration avec l'équipe de Nicolas Rivron à Maastricht.

3. Enfin Pierre Savatier et son équipe (SBRI, UMR 1208) participent à deux projets internationaux qui impliquent la formation d'entités embryonnaires chimériques. Le premier a pour but de déterminer si les cellules iPS humaines reprogrammées à l'état naif de pluripotence sont capables de coloniser l'embryon de lapin, ce qui permettrait d'évaluer l'intégralité de leur potentiel de différenciation dans tous les types cellulaires constituant les organes. Le second cherche à étudier la capacité du gène humain *ARGHAP11B* à augmenter la production neuronale. Les effets de l'expression du gène *ARGHAP11B* ne pouvant être explorés de façon optimale que chez le modèle primate, des embryons transgéniques de macaque exprimant le gène humain seront obtenus à partir d'ovocytes de macaques puis, après transfert des embryons dans des femelles receveuses, la production neuronale sera analysée à différents stades du développement des fœtus de macaque.

Ces différents projets s'inscrivent dans un champ de recherche qui s'est développé récemment et qui a conduit à créer des entités constituées de cellules ou d'éléments humains récapitulant certains aspects du développement embryonnaire, mais qui ne sont pas des embryons.

Plusieurs types de ces artefacts ont déjà été utilisés et, avec le développement des possibilités techniques, bien d'autres devraient apparaître dans un futur proche, comme le soulignent John Aach et ses collègues : il va être possible de créer des artefacts qui court-circuitent les étapes canoniques du développement de l'embryon, comme l'apparition de la ligne primitive³. Ainsi, en 2014, Aryeh Warmflash et ses

3. « With the growing power of synthetic biology to engineer complex tissues and tissue assemblies, it

collègues ont créé des *gastruloïdes* à partir de cellules souches embryonnaires humaines⁴, Yue Shao et ses collègues ont développé un modèle qui simule le développement de l’embryon après l’implantation et même après l’apparition de la ligne primitive, à partir de cellules souches humaines⁵, et l’équipe de Magdalena Zernicka-Goetz – certes chez la souris et non chez l’être humain – a combiné des cellules souches embryonnaires avec des cellules souches du trophoblaste pour former une entité ayant des traits communs avec l’embryon, comme de permettre les étapes initiales de différenciation de plusieurs tissus et organes⁶. Nicolas Rivron et ses collègues ont de leur côté produit des *blastoides* à partir de cellules souches, à savoir des entités qui ressemblent à des blastocystes, aussi chez la souris⁷.

Pour désigner ces artefacts, John Aach parle d’« entités humaines de synthèse possédant des propriétés analogues à celles des embryons » (SHEEFs en anglais⁸) ; nous proposons : *modèles embryonnaires à usage scientifique* (MEUS) qui est une expression plus intuitive, caractérisant bien le type d’entité dont il est question (on parle par exemple déjà de *modèle animal*)⁹. Dans cette Note, nous passerons d’abord en revue les MEUS utilisés dans la recherche et ceux qui sont susceptibles de l’être dans un futur proche, puis nous nous demanderons dans quelle mesure ces entités se distinguent ou se rapprochent des embryons, sur le plan biologique certes, mais

will soon become possible to generate SHEEFs that can bypass canonical embryonic stages through the use of completely different laboratory operations. » (Addressing the Ethical Issues Raised by Synthetic Human Entities with Embryo-like Features, *eLife*, 2017, DOI : 10.7554/eLife.20674, p. 15)

4. Aryeh Warmflash & al., A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells, *Nature Methods*, 2014, vol. 11, p. 847–854.

5. Yue Shao & al., A Pluripotent Stem Cell-Based Model for Post-Implantation Human Amniotic Sac Development, *Nature Communications*, 2017, DOI : 10.1038/s41467-017-0023.

6. Sally Ellys Harrison & al., Assembly of Embryonic and Extra-embryonic Stem Cells to Mimic Embryogenesis in Vitro, *Science*, 2017, 10.1126/science.aal1810. Voir aussi M. Shahbazi et M. Zernicka-Goetz, Deconstructing and Reconstructing the Mouse and Human Early Embryo, *Nature Cell Biology*, 2018, vol. 20, p. 878-887.

7. Nicolas Rivron & al., Blastocyst-like Structures Generated Solely From Stem Cells, *Nature*, 2018, vol. 557, p. 106-111.

8. Synthetic Human Entities with Embryo-like Features (SHEEF).

9. On rencontre aussi les expressions « pseudo-embryon », « embryon humain artificiel », « embryon humain virtuel », (Antonio Regalado, Artificial Human Embryos Are Coming, and No One Knows How to Handle Them, 19 septembre 2017, accessible à <https://www.technologyreview>), « embryon synthétique » (M. Shahbazi et M. Zernicka-Goetz, *art. cit.*, p. 884), « corps embryoïde » (Martin Pera & al., What If Stem Cells Turn into Embryos in a Dish?, *Nature Methods*, vol. 12/10, 2015, p. 917), « structures de type embryon » (CCNE, avis 129, 2018, p. 11), ainsi que « construction biotechnologique » (Benjamin Hurlbutt & al., Building Capacity for a Global Genome Editing Observatory : Conceptual Challenges, *Trends in Biotechnology*, vol. 36/7, 2018, p. 639). Cette multiplicité de désignations souligne la difficulté d’en trouver une qui couvre tous les entités concernées et indique le côté conventionnel et donc imparfait de ces expressions. Dans nos discussions au CEI, d’autres dénominations avaient été envisagées, telles que *Artefacts embryoïdes*, *Modèles expérimentaux de développement embryonnaire* ou *Modèles embryonnaires humains de synthèse*.

aussi et surtout sur les plans éthique et juridique. En effet, il s'agit de savoir si ces modèles embryonnaires doivent être considérés comme des embryons proprement dits, et donc jouir de la même considération morale, ou plutôt comme des constructions cellulaires – Antonio Regalado parmi d'autres demande : « Est-ce qu'on a fait un véritable embryon humain à partir de cellules souches ? »¹⁰. Il sera aussi nécessaire de réfléchir sur l'interdiction légale de la création d'embryons pour la recherche, création qui semble indispensable pour répondre à certaines questions fondamentales, comme le montrent plusieurs études récentes menées à l'étranger sur des embryons créés expressément à cet effet, soit par fécondation *in vitro*, soit par transfert de noyau (ce qu'on appelle parfois à tort « clonage »¹¹). De plus, dans son dernier avis (le 129), le CCNE invite à réfléchir aux exceptions possibles à cette interdiction¹².

Les MEUS dans la recherche

Dans les recherches portant sur les propriétés des embryons, il existe plusieurs types d'entités susceptibles d'être utilisées :

1. Les divers *modèles embryonnaires à usage scientifique*. Ils peuvent être créés parce que les cellules souches sont capables de donner naissance à des structures qui récapitulent des aspects de l'organisation et du développement des embryons¹³. Certains auteurs comme John Aach ou Antonio Regalado parlent de l'émergence d'une « embryologie de synthèse ».

2. Les *chimères*. Ce sont des organismes qui contiennent au moins deux groupes de cellules génétiquement différentes, venant d'individus ou d'espèces différentes (chimères intraspécifiques ou extraspécifiques). Elles sont obtenues en introduisant des cellules souches pluripotentes, cellules souches embryonnaires (CSE) ou IPS dans un embryon (blastocyste). Chaque population de cellules conserve son propre

10. Antonio Regalado, *art. cit.* L'usage de cellules souches est toutefois aussi soumis à des exigences éthiques et juridiques.

11. Un clonage est une manipulation qui permet la reproduction à l'identique de l'entité biologique initiale, par exemple des anticorps monoclonaux, qui sont tous identiques les uns aux autres. Le transfert de noyau peut être une étape technique d'un clonage si la visée est reproductive et que le transfert est opéré entre deux cellules d'animaux syngéniques (ayant le même génome). Ce n'est pas le cas pour les recherches scientifiques où l'embryon doit être détruit à l'issue de l'expérience et où l'entité embryonnaire construite n'est pas similaire à l'embryon dont est issu le noyau transféré.

12. CCNE, *Contribution du CCNE à la révision de la loi de bioéthique*, avis 129, 2018, p. 58.

13. Martin Pera & al., *art. cit.*, p. 917. Voir aussi David Turner & al., Organoids and the Genetically Encoded Self-Assembly of Embryonic Stem Cells, *Bioessays*, vol. 38, 2015, p. 181-191.

caractère génétique et le résultat est une mosaïque. Les chimères interspécifiques comprennent notamment les chimères humain-animal (embryon humain dans lequel on introduirait des cellules animales) et animal-humain (embryon animal comportant des cellules humaines).

3. Les *hybrides* et les *cybrides*. Un hybride est formé lorsqu'un spermatozoïde d'un individu est utilisé pour féconder l'ovule d'un individu d'une espèce différente. Chaque cellule de l'organisme hybride possède en conséquence les chromosomes des deux espèces. Un cybride est un hybride cytoplasmique créé lorsqu'on introduit le noyau d'une cellule d'un organisme dans un ovule énucléé d'un individu d'une autre espèce ou de la même espèce. Le cybride est un quasi-clone de l'organisme dont le noyau a été transféré¹⁴. Les hybrides et cybrides sont souvent appelés, de manière imprécise, des chimères. Soulignons encore que dans de nombreux pays, la création d'entités combinant le patrimoine génétique de l'être humain et celui d'animaux est interdit.

4. Les *parthénotes*. Ce sont des embryons obtenus par parthénogénèse, c'est-à-dire par division d'un gamète femelle non fécondé¹⁵.

5. Les embryons constitués en rassemblant par micromanipulation des éléments cellulaires les constituant (ex. le don de mitochondries) ou en éliminant certains de leurs constituants (ex. la restauration de la diploïdie). Le don de mitochondries est un cas de cybride intraspécifique.

6. Les embryons créés pour la recherche par fécondation *in vitro*. Ainsi dans trois publications récentes impliquant l'usage de CRISPR-Cas9, les embryons humains utilisés ont été créés pour la recherche¹⁶ et dans une quatrième, menée par Puping Liang et ses collègues, les embryons ont été produits par transfert nucléaire¹⁷.

14. Human Fertilisation Embryology Authority, *Hybrids and Chimeras*, octobre 2007.

15. « Parthenotic embryos ('parthenotes') and 3PN embryos can and have been used as alternatives for 'normal' embryos in research, including basic research on germline gene editing » (Guido de Wert & al., Responsible Innovation in Human Germline Gene Editing, *European Journal of Human Genetics*, 2018, p. 8, <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0077-z>). Relevons que la Cour européenne inclut les clones et les parthénotes dans la catégorie des embryons.

16. Hong Ma & al., Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos, *Nature*, vol. 548, 2017, p. 413-419, Yanting Zeng & al., Correction of the Marfan Syndrome Pathogenic FBN1 Mutation by Base Editing in Human Cells and Heterozygous Embryos, *Molecular Therapy*, vol. 26/11, novembre 2018 et Lichun Tang & al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein, *Mol Genet Genomics* 2017.

17. Puping Liang & al., Correction of β -thalassemia Mutant by Base Editor in Human Embryo, *Protein Cell*, on-line, 2017 : « To model homozygous mutation disease embryos, we constructed nuclear transfer embryos by fusing the lymphocyte or skin fibroblast cells with enucleated in vitro matured (IVM) oocytes. »

La question éthique qui se pose est celle de savoir comment ces entités doivent être considérées, à savoir si elles ont un statut moral et, en cas de réponse positive, quel est ce statut, d'autant qu'il n'est pas forcément le même dans tous les cas envisagés. Antonio Regalado demande : « Qu'est-ce qui se développe dans l'éprouvette ? Il n'existe pas de réponse simple à cette question »¹⁸. On voit immédiatement qu'un point particulièrement important pour répondre à cette question concerne le futur de ces entités : pourraient-elles se développer tout comme des embryons si elles étaient implantées et donc avoir un statut moral semblable à celui des embryons humains ? Pour certaines d'entre elles, il est clair que ce n'est pas le cas, notamment pour celles qui sont dépourvues des structures permettant de générer le placenta, le cœur ou le cerveau¹⁹. Dans cette catégorie entrent tous les modèles embryonnaires dont il a été question au début de cette Note, à l'instar des gastruloïdes. Il s'agit donc de constructions cellulaires. D'autres MEUS développent une ligne primitive en forme d'anneau²⁰ : de tels artefacts n'ont pas non plus des caractéristiques analogues à celles des embryons. Les chercheurs qui produisent ces modèles évitent d'ailleurs soigneusement et intentionnellement de construire des entités qui pourraient se développer tout comme des embryons après une possible implantation, cela justement pour éviter des problèmes éthiques²¹.

Mais existe-t-il des modèles embryonnaires qui pourraient se développer comme un embryon ? Ce ne saurait être le cas des embryons chimériques, comme ceux utilisés par l'équipe de Ali Brivanlou, où des cellules souches humaines ont été greffées à un embryon de poulet²², ou ceux produits par Pierre Savatier, par l'insertion de cellules iPS humaines dans des embryons de lapin²³. Dans ces deux cas, il serait d'ailleurs plus judicieux de parler de xénogreffes plutôt que de chimères. De plus ces modèles sont destinés à étudier le comportement des cellules humaines lors du développement précoce et non à faire naître un animal portant des cellules humaines.

18. Antonio Regalado, *art. cit.*

19. Antonio Regalado, *art. cit.*

20. Martin Pera & al., *art. cit.*, p. 918.

21. Insoo Hyun, Engineering Ethics and Self-Organizing Models of Human Development : Opportunities and Challenges, *Cell*, vol. 21, 2017, p. 719. Le même auteur indique plus loin qu'une autre manière d'atteindre ce but serait de modifier génétiquement un embryon en inactivant le gène CDX2 ; le problème toutefois est que cette procédure pourrait être décrite comme la création d'un embryon handicapé (p. 720).

22. Ian Martyn & al., Self-organization of a Human Organizer by Combined Wnt and Nodal Signalling, *Nature*, 23 mai 2018.

23. La loi française interdit la création de chimères, mais cela concerne seulement les chimères homme-animal, où des cellules animales sont incorporées à un embryon humain.

La situation est un peu différente pour les chimères créées à partir de blastocystes interespèces dans le but de produire des tissus et des organes pour d'éventuelles transplantations : des travaux ont été menés pour faire croître des organes humains, tel un pancréas, dans des animaux, les porcs notamment²⁴. Dans ce cas, il s'agira en effet d'implanter l'embryon chimérique dans un utérus animal, et de laisser le développement se poursuivre bien après sa naissance. On comprend alors qu'Usha Lee McFarling souligne que ces chimères devront être assez humaines pour servir de modèle dans la recherche, puis, si tout se passe bien, en thérapeutique, mais pas suffisamment humaines pour relever de la protection qui revient aux êtres humains²⁵. Reste à savoir comment le déterminer²⁶. Un autre MEUS qui pourrait aussi avoir un potentiel de développement après une possible implantation, c'est un embryon créé à partir de gamètes dérivés de cellules souches ou de ses précurseurs – de plus, dans ce cas, un embryon aura été créé par l'union d'un spermatozoïde et d'un ovule²⁷.

Les artefacts qui n'ont pas cette capacité de développement – comme les constructions cellulaires à base de cellules souches – devraient échapper aux barrières morales et légales qui s'appliquent à la recherche sur les embryons humains²⁸. Par exemple, rapportent John Aach et ses collègues, la règle en vigueur dans les pays Anglo-saxons – et dans bien d'autres –, qui stipule que les études sur les embryons ne peuvent avoir lieu que dans les 14 jours qui suivent la fécondation ou avant l'apparition de la ligne primitive, pourrait devenir obsolète avec la recherche mettant en jeu de telles entités²⁹. En France, la limite recommandée par le CCNE est de 7 jours ; c'est la limite qui marque le moment de l'implantation. Cette instance

24. Tomoyuki Yamaguchi & al., Interspecies Organogenesis Generates Autologous Functional Islets, *Nature*, 2017, doi :10.1038/nature21070, et Jun Wu & al., Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells, *Cell*, 2017, vol. 168, p. 473-486.

25. « [It raises] serious ethical dilemmas about the moral status of these part-human animals. Chimera test subjects must be human enough to serve as effective models for health research, but not so human that they qualify for protection from this research altogether. » (Near the Campus Cow Pasture, a Scientist Works to Grow Human Organs – in Pigs, *Stat*, 20 octobre 2017, https://www.statnews.com/2017/10/20/human-pig-chimera/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=2f8e620631-MR&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-2f8e620631-149620841)

26. Nita Farahany & Henry Greely, The Ethics of Experimenting with Human Brain Tissue, *Nature*, 2018, vol. 556, p. 429-432.

27. Naoko Irie & al., SOX17 Is a Critical Specifier of Human Primordial Germ Cell Fate, *Cell*, 2015 vol. 160, p. 253-268.

28. Ces entités « offer a possible way of escaping the [ethical] dilemmas by enabling generation of human entities that recapitulate aspects of embryonic development potentially very precisely, but that are different enough from non-synthetic embryos to justify their exemption from research limits on such embryos. » (John Aach & al., *art. cit.*, p. 3)

29. Helen Shen, Embryo Assembly 101, *Nature*, 2018, vol. 559, p. 20.

souligne aussi que les « recherches pourraient théoriquement être poursuivies aussi longtemps que le développement d'un embryon *in vitro* est (ou sera demain) techniquement possible. Rien dans la loi actuelle n'interdit cette éventualité »³⁰, et souhaite que le législateur se saisisse de la question. Quelle que soit la réponse à venir du législateur concernant les embryons, cette limite ne devrait pas s'appliquer aux MEUS sans capacité de développement en vue d'une naissance. Par ailleurs, la législation française interdit de créer des embryons pour la recherche ; dans la mesure où ces entités en diffèrent de par leur absence de potentiel de développement tardif, l'interdiction ne s'y appliquera pas.

Il faut relever que les chimères et les cybrides soulèvent encore une autre question, celle de l'identité et de l'intégrité spécifique : de telles entités appartiennent-elles à l'espèce humaine ? Cela dépendra du taux de chimérisme³¹ ainsi que de leur proximité avec ce qui constitue les caractéristiques essentielles qui font un être humain, notamment si elles abritent des neurones ou une lignée germinale d'origine humaine. À cela il faut ajouter l'importance psychologique de l'apparence extérieure, les êtres qui nous ressemblent étant plus facilement considérés comme humains³², d'où la pertinence par exemple d'inhiber tout gène permettant une ossification du massif facial humanoïde. L'existence de ces chimères brouille toutefois la séparation des espèces et pourrait en conséquence apparaître comme une menace pour l'identité et l'intégrité de notre humanité. C'est là une préoccupation différente de celle du statut moral dont il va être question dans cette Note, mais elle constitue un argument pour certains de ne pas créer de telles chimères³³.

30. CCNE, avis 112, 2010, p. 51.

31. Actuellement, pour les chimères homme-animal, la proportion de cellules animales est de 1% (humain/porc) et de 0.01% (humain/mouton) (Jun Wu & al., *art. cit.*).

32. En ce qui concerne les MEUS, Yue Shao souligne que son modèle n'a pas forme humaine (*art. cit.*, p. 11).

33. Dietmar Hübner, Human-Animal Chimeras and Hybrids : An Ethical Paradox behind Moral Confusion?, *Journal of Medicine and Philosophy*, 2018, vol. 43, p. 187-210. Accepter cet argument implique qu'on accorde un poids moral à l'appartenance à l'espèce et donc que l'on quitte l'individualisme moral, position dominante dans notre tradition éthique et juridique. Voir aussi Françoise Baylis, Animal Eggs for Stem Cell Research : A Path Not Worth Taking, *AJOB*, 2008, vol. 8/12, p. 18-32.

La question du statut moral

Pour savoir quelles sont les exigences éthiques qui s'imposent à nous dans nos relations aux MEUS, nous devons donc déterminer quel est leur statut moral et le comparer à celui des embryons, qui sert ici de critère de référence, afin de voir si ces exigences sont les mêmes ou non dans les deux cas³⁴. Il existe en effet un risque que ces entités possèdent un statut juridique et moral peu clair, voire ambigu, comme le souligne Insoo Hyun³⁵.

Avant tout, demandons-nous ce qu'avoir un statut moral signifie. L'idée de statut moral est caractérisée ainsi par Mary Anne Warren : « Avoir un statut moral, c'est être moralement considérable, ou avoir un rang moral. C'est être une entité envers laquelle les agents moraux ont, ou peuvent avoir, des obligations morales »³⁶. Il y a des êtres qui comptent moralement et envers lesquels on a des obligations, d'autres non. Les êtres qui comptent moralement sont souvent appelés « patients moraux », et ceux qui ont des obligations sont des « agents moraux ». Un être humain adulte est un agent moral et un patient moral ; un nouveau-né est seulement un patient moral. La classe des patients moraux n'est pas identique pour tous les auteurs. Pour certains, seuls les êtres humains comptent moralement (c'est la position anthropocentriste). Pour d'autres, tous les êtres qui peuvent souffrir ou éprouver du plaisir sont des patients moraux : ils ont des intérêts qui doivent être pris en compte (c'est la position pathocentriste). Cela concerne avant tout les animaux, mais s'appliquerait aussi aux embryons humains et aux MEUS, s'il possédaient une certaine sensibilité³⁷.

Comment le statut moral d'un être est-il déterminé ? On vient de voir qu'il l'est sur la base de certaines de ses *caractéristiques* ou de ses *aspects*³⁸, comme « être un être humain » ou « être doué de sensibilité ». Mais plus précisément ?

Tout être possède deux types de caractéristiques, des caractéristiques intrinsèques (ou internes) et des caractéristiques extrinsèques. On les définit ainsi :

34. C'est du moins ainsi que la question est ordinairement posée. Il existe toutefois des approches particularistes ou casuistiques qui estiment que la notion de statut moral n'est pas pertinente dans cette problématique. Par ailleurs, certaines exigences éthiques peuvent être fondées sur d'autres considérations que celle du statut moral, comme des valeurs symboliques ; nous n'en dirons rien dans cette Note.

35. Benjamin Hurlbut & al., Revisiting the Warnock Rule, *Nature Biotechnology*, vol. 35/11, 2017, p. 1034.

36. Mary Anne Warren, *Moral Status*, Oxford, OUP, 1997, p. 3.

37. Bernard Baertschi, *Enquête philosophique sur la dignité*, Genève, Labor et Fides, 2005, p. 181-195.

38. Les philosophes parlent de « propriétés ». Pour éviter toute équivoque, nous dirons : « caractéristiques ».

[D1] La caractéristique que possède un être est *intrinsèque* lorsqu'elle le caractérise en lui-même, indépendamment de ce qui l'environne.

[D2] La caractéristique que possède un être est *extrinsèque* lorsqu'elle le caractérise en fonction de ce qui l'environne.

Les deux types les plus importants de caractéristiques extrinsèques sont les propriétés *relationnelles* et les caractéristiques *instrumentales*. Ainsi, l'utilité qu'un animal de rente a pour l'être humain est une caractéristique instrumentale de l'animal, alors que l'amour que porte une mère à son enfant est une caractéristique relationnelle de l'enfant (il est aimé). La conscience de soi ou la sensibilité sont par contre des caractéristiques intrinsèques : un être humain continue à les posséder, même s'il est abandonné sur une île déserte et que personne ne l'aime. Comme on le voit, ces caractéristiques sont parfois porteuses de valeur : l'animal de rente a une valeur utilitaire pour son maître, l'enfant une valeur relationnelle (affective) pour sa mère, la conscience de soi une valeur intrinsèque pour l'être humain. Ainsi, on dira :

[D3] La valeur intrinsèque (ou extrinsèque) d'un être est la valeur que possède cet être ou que nous lui attribuons³⁹ en vertu de ses caractéristiques intrinsèques (ou extrinsèques)⁴⁰.

En ce qui concerne l'être humain, les caractéristiques sources de valeur intrinsèque qui comptent pour déterminer son statut moral sont, traditionnellement, celles qui sont liées à la rationalité. Ainsi pour Kant par exemple, c'est la conscience de soi et l'autonomie. La *Déclaration universelle des droits de l'homme* de 1948 ne dit pas autre chose : « Tous les hommes naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience » (Art. 1). Si la raison joue ce rôle, c'est qu'elle désigne la caractéristique essentielle que les êtres humains s'attribuent et qui les distingue des animaux. Leon Kass parle ainsi du « noyau humain » [*human core*] qui fait que nous sommes plus que des animaux et moins que des dieux⁴¹, et Chloé Giquel souligne que « la distinction entre l'Homme et l'animal est majoritairement fondée sur

39. Si nous disons « la valeur que possède cet être ou que nous lui attribuons », c'est pour éviter de prendre position sur la question de savoir si les valeurs sont objectives ou subjectives.

40. Wlodek Rabinowicz et Toni Rønnow-Rasmussen, A Distinction in Value : Intrinsic and for its Own Sake, *Proceedings of the Aristotelian Society*, 2000, p. 34-35. Toutes les caractéristiques ne sont bien sûr pas sources de valeur, du moins pas de valeur qui compte pour le statut moral : avoir les yeux bleus est une caractéristique intrinsèque sans valeur morale, et bien des relations sont dans le même cas (pensons aux relations spatiales, comme « être à droite de »).

41. Reflections on Public Bioethics : A View from the Trenches, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 2005, vol. 15/3, p. 240.

la conscience de soi »⁴² – une forme de conscience de soi qui présuppose la rationalité –, Sonia Desmoulin-Canselier commentant que « pour nombre de personnes, en effet, l’humanité se définit par opposition au règne animal, assimilé à la bestialité »⁴³.

Lier la valeur intrinsèque à la *dignité* est aussi une constante de notre tradition. Pour Kant encore, représentant de l’approche anthropocentriste, un animal – c’est-à-dire une chose –, n’a aucune valeur intrinsèque, mais seulement une valeur instrumentale pour celui qui la possède : un tel être a « seulement une valeur relative, c’est-à-dire un prix » au contraire des personnes qui ont « une valeur interne, c’est-à-dire une dignité »⁴⁴, ce qui interdit toute instrumentalisation. De nos jours, le Comité Consultatif National d’Éthique (CCNE) emploie les mêmes expressions : le respect de la dignité « impose que la personne ne soit jamais considérée seulement comme un moyen mais aussi comme une fin, qu’elle ne soit pas instrumentalisée. »⁴⁵

Le statut moral de personne potentielle

Qu’en est-il maintenant du statut moral de l’embryon ? Un embryon ne possède aucune caractéristique intrinsèque dénotant la rationalité ni, du moins au début, aucune sensibilité, puisqu’il est dépourvu de système nerveux⁴⁶. Mais il en possédera s’il est implanté et se développe normalement. Il les possède donc *potentiellement*, et doit par conséquent être considéré comme une personne humaine potentielle selon le CCNE. Dans son avis 106, le CCNE souligne toutefois que, par là, il n’entend pas définir la nature de l’embryon, mais s’appuie sur le droit qui considère qu’un être humain n’est une personne qu’à sa naissance : si un être humain devient une personne à la naissance, comme dit le Droit, alors avant celle-ci il est une personne potentielle.

42. La création d’animaux chimères porteurs d’organes humains, *Médecine et droit*, 2016, p. 46

43. Une chimère homme-animal comme modèle expérimental pour développer des vaccins contre les zoonoses ?, in Christian Byk (dir.), *Manuel francophone d’études de cas cliniques en bioéthique*, Paris, MA éditions, 2016, p. 241.

44. Emmanuel Kant, *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Paris, Vrin, 1980, p. 113. Déjà au XIII^e siècle, Thomas d’Aquin traçait la même distinction : « “Dignité” signifie la bonté qu’une chose possède à cause d’elle-même, “utilité” sa bonté à cause d’un autre » (*Commentaire sur les Sentences*, liv. 3, d. 35, q. 1, a. 4, q. 1, c, consulté on-line), et il ajoutait : « La dignité humaine [...] consiste à naître libre et à exister pour soi » (*Somme théologique*, Ila Ilae, q. 64, a. 2, ad 3, p. 41).

45. CCNE, *Questionnement pour les États généraux de la bioéthique*, avis 105, 2008, p. 106.

46. Pera et ses collègues relèvent qu’une des raisons de l’interdiction de mener des expérimentations sur l’embryon au-delà de 14 jours dans le Royaume-Uni consiste dans le fait que ce moment « marque aussi les débuts du système nerveux central » (*Art. cit.*, p. 918).

Il est toutefois aussi possible d'argumenter en faveur de cette thèse d'un point de vue éthique et philosophique ; ainsi, Normal Ford définit l'embryon humain comme « une cellule totipotente, un groupe de cellules contiguës ou un organisme multicellulaire qui possède le *potentiel intrinsèque* de poursuivre un développement propre aux membres de l'espèce humaine »⁴⁷. Plus formellement, on dira :

[D4] Une entité est une *personne potentielle* si et si seulement elle a la capacité de se développer en une personne dans l'hypothèse d'une implantation.

Le statut moral de l'embryon est donc déterminé par les caractéristiques qui lui confèrent sa valeur intrinsèque et qui sont des potentialités, quel que soit l'environnement dans lequel il est actuellement placé. Ainsi, un embryon transféré et un embryon congelé sont tous deux des personnes potentielles. S'ils méritent une forme de respect, c'est parce qu'ils sont des personnes potentielles, c'est-à-dire qu'ils ont en eux ce qui est nécessaire pour qu'ils acquièrent ultérieurement, s'ils sont implantés et se développent, les caractéristiques rationnelles propres à ce qui fait d'un être vivant une personne.

Déterminer le statut moral des MEUS revient par conséquent à se demander si ces artefacts sont, à l'instar des embryons proprement dits, des personnes humaines potentielles. Cela souligne que, sur le plan éthique, ce qui compte ici, ce n'est pas la *méthode* de production de ces êtres, mais les caractéristiques qui les définissent (le *produit*). Comme on verra, certaines approches juridiques considèrent aussi que si une entité embryonnaire était créée par un autre moyen que la fécondation, cela ne suffirait pas pour la priver du nom et du statut d'embryon. Sur ce point, ces approches juridiques et l'approche éthique que nous avons adoptée tendent à se rejoindre : l'embryon est une personne humaine potentielle et les modèles embryonnaires le seront aussi s'ils ont le potentiel de se développer en des personnes.

Cela confirme qu'il n'existe pas de réponse simple et unique à la question de savoir si un MEUS particulier a le potentiel qui ferait de lui une personne humaine potentielle et posséderait par conséquent le même statut moral qu'un embryon⁴⁸. La réponse à cette question n'est pas conceptuelle, mais biologique et empirique ; elle

47. Cité in Catherine Stanton et John Harris, The Moral Status of the Embryo Post-Dolly, *Journal of Medical Ethics*, vol. 31, 2005, p. 223. Nous soulignons.

48. On ne peut pas affirmer non plus que les MEUS seraient des embryons potentiels, sauf au sens trivial où, via une reprogrammation, on pourrait le dire de toute cellule pluripotente, voire de toute cellule somatique dont la totipotentialité serait restaurée (Bernard Baertschi et Alex Mauron, Moral Status Revisited : The Challenge of Reversed Potency, *Bioethics*, 2010, vol. 24/2, p. 96-103).

ne pourra donc être donnée qu'en fonction de la connaissance des caractéristiques biologiques et génétiques de cet artefact. L'ultime preuve serait d'en observer le résultat si on l'implantait, ce qu'il serait toutefois moralement problématique de faire et que le droit interdit.

Le statut juridique de l'embryon

Voilà comment la question du statut de l'embryon peut être comprise sur le plan de l'éthique. Le droit adopte-t-il la même approche ? Pas exactement. Le droit s'intéresse principalement à deux questions : qu'est-ce qu'un embryon et comment apprécier la protection dont il doit jouir ? La première question est importante en ce qu'il existe des lois concernant l'embryon, et donc qu'il est important de savoir si les modèles et autres constructions embryonnaires sont concernés ou non par ces lois.

En France, le droit ne propose pas de définition positive et explicite de l'embryon. En revanche, et cela concerne notre question assez directement, le juge a déjà procédé à des exclusions de la notion d'embryon, c'est-à-dire qu'il a statué que certaines entités n'étaient pas des embryons ; ainsi en va-t-il des cellules souches embryonnaires qui de ce fait échappent aux dispositions régulant l'expérimentation sur l'embryon humain⁴⁹. Toutefois, il convient de souligner que, dans l'arrêt précité, le juge administratif n'envisageait pas le cas des *combinaisons* de cellules souches et encore moins de cellules iPS, bref, des MEUS. Au rythme auquel la recherche médico-scientifique avance, il est donc délicat de définir la portée de cette décision.

La Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) s'est montrée moins frileuse sur la question de la définition positive de l'embryon. Le 18 octobre 2011, dans l'arrêt *Brüstle*⁵⁰, qui avait pour objet principal la brevetabilité d'un procédé utilisant le prélèvement de cellules souches au regard de la Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, la Cour a posé une définition autonome de l'embryon s'imposant aux États-Membres : « Constituent un embryon humain au sens de l'article 6, paragraphe 2, sous c), de la directive, tout ovule humain dès le stade de la fécondation, tout ovule humain non fécondé dans lequel le noyau d'une cellule humaine mature a été implanté et tout ovule humain non fécondé qui,

49. Tribunal administratif de Paris, 21 janvier 2003, n° 0207626/6, Association Alliance pour les droits de la vie : « Considérant qu'aux termes de l'article L.2141-7 du code de la santé publique, un embryon humain ne peut être conçu ni utilisé à des fins commerciales ou industrielles ; que les cellules souches ne peuvent être regardées comme des embryons [...] ».

50. Cour de Justice de l'Union Européenne, 4 octobre 2011, *Brüstle*, C-34/10.

par voie de parthénogenèse, a été induit à se diviser et à se développer » et ajoute qu'« il appartient au juge national de déterminer, à la lumière des développements de la science, si une cellule souche obtenue à partir d'un embryon humain au stade de blastocyste constitue un embryon humain au sens de l'article 6, paragraphe 2, sous c), de la directive. »

Il est intéressant de noter que cette Cour considère que ce qui constitue un embryon est soit un processus (fécondation, parthénogenèse), soit un résultat (une cellule possédant un noyau humain mature). Cette double approche se retrouve dans des législations différentes. Ainsi, si en général la définition de base de l'embryon est celle du produit de l'union d'un spermatozoïde et d'un ovule, bref, la fécondation, de nombreux pays laissent ouverte la porte à des spécifications ultérieures. En Allemagne, un embryon est caractérisé par son potentiel de développement, de même qu'aux Pays-Bas et en Belgique, où un embryon est une collection de cellules ayant la capacité de se développer en un être humain, et en Australie, où toute entité embryonnaire ayant la capacité de se développer au-delà du stade de l'apparition de la ligne primitive compte comme embryon⁵¹. Dans tous ces cas, ce qui caractérise l'embryon, c'est donc moins la fécondation que le potentiel de développement. D'ailleurs, la CJUE ne dit pas autre chose dans l'arrêt *Brüstle*, puisqu'elle parle pour l'embryon de « capacité intrinsèque de se développer en un être humain », ce qui revient à parler de potentialité fondée sur des caractéristiques intrinsèques⁵².

Qu'en est-il maintenant de la protection que le droit confère à l'embryon ? Ici, le droit français prend un autre chemin que l'éthique. En effet, il ne fait pas référence pour le déterminer à un statut basé sur des caractéristiques intrinsèques, mais sur la situation dans laquelle l'embryon se trouve. Comme l'expriment Laurence Brunet et Sonia Desmoulin-Canselier, ce n'est pas ce qu'est ontologiquement l'embryon qui importe pour le droit, mais sa *téléologie*, à savoir l'usage qu'il est prévu d'en faire⁵³. Elles parlent de l'embryon *in vitro*, c'est-à-dire exactement du type d'embryon qui nous

51. Martin Pera & al., *art. cit.*, p. 919.

52. Pour l'usage des vocables « capacité » et « potentialité », voir Bernard Baertschi, Jean-François Guérin et Pierre Jouannet, *Regards sur l'embryon*, Paris, Le muscadier, 2019, partie 3.

53. Human Embryo, Animal Embryo, Chimerical Embryo : What Legal Status in French Law?, *Journal of Civil Law Studies*, 2008, vol. 1, p. 90 : « We are going to see how the status of *in vitro* embryo obliges to set aside all ontological definitions of the embryo to restrict its to a teleological definition : what is important is the use intended for the *in vitro* embryo ». Le CCNE avait aussi noté que le législateur « a estimé que le fait de ne pouvoir trancher la question de sa nature [celle de l'embryon] n'interdit pas, sur le plan pratique, de définir quelle doit être la conduite à son égard. Subtilement, le législateur a cherché à se situer sur le plan du devoir-être à l'égard de l'embryon et non de son être. » (Avis 105, p. 6)

occupe et affirment donc que ce qui confère protection ou non à l'embryon, c'est l'existence d'un projet parental, c'est-à-dire sa finalité⁵⁴. Claire Neirinck est du même avis : « Ce n'est pas la congélation qui marque la césure entre l'embryon être humain et l'embryon chose de genre ; c'est la fin du projet parental. »⁵⁵ Même si la congélation place l'embryon hors du temps et donc bloque son devenir, tant que le projet parental subsiste, il conserve une valeur qui en fait bien plus qu'une chose ou une collection de cellules humaines.

À première vue, l'approche juridique apparaît comme fort différente de l'approche éthique que nous avons suivie, puisque la première base ses considérations sur des caractéristiques relationnelles (le projet du couple et donc l'utilité de l'embryon pour ce projet), alors que la seconde s'appuie sur des caractéristiques intrinsèques (l'ontologie : ce qu'est l'embryon par lui-même). Toutefois, et ce point est crucial pour notre sujet, l'opposition s'estompe dès qu'on prend conscience d'un second facteur éthique important, le *devenir* de l'embryon. En effet, comme le CCNE le souligne, ce qui compte sur le plan éthique, ce n'est pas d'abord que l'embryon est une personne potentielle, mais qu'il est une personne potentielle *en devenir*. Or, le projet parental est justement un facteur important pour déterminer ce devenir, et il est clair que les MEUS sont totalement étrangers à un tel projet⁵⁶.

Le statut moral de personne potentielle en devenir

Quand on parle de « personne potentielle », l'adjectif est parfois un peu ambigu. En effet, on pourrait penser qu'un embryon surnuméraire donné à la recherche n'est pas une personne potentielle, puisqu'il ne pourra pas devenir une personne, vu qu'il ne sera pas implanté. Toutefois, l'approche par les caractéristiques intrinsèques ne voit pas les choses ainsi, vu qu'un tel embryon, s'il était implanté, pourrait se développer en une personne. Il est donc bel et bien une personne potentielle. Par contre, il n'est pas une personne potentielle *en devenir*, contrairement à un embryon

54. « *In vitro* embryos have a very ambiguous legal status : on the one hand, they benefit from full legal protection when they are part of a parental project. On the other hand, as soon as there is no such project (e.g. no married couple is willing and able to receive the *in vitro* embryo available for adoptive implantation), they count for nothing. » (*Art. cit.*, p. 91)

55. L'embryon congelé sous le regard d'un juriste : au-delà de la qualification, *Journal international de bioéthique*, 2017, vol. 28/4, p. 123.

56. CCNE, *Une réflexion éthique sur la recherche sur les cellules d'origine embryonnaire humaine, et la recherche sur l'embryon humain in vitro*, 21 octobre 2010 (avis 112), p. 6 : « C'est l'existence et la persistance de ce lien humain qui fait de la "personne humaine potentielle" qu'est l'embryon *in vitro* une "personne humaine potentielle" en devenir ».

implanté. Distinguer les personnes potentielles des personnes potentielles en devenir est fondamental ici.

Ainsi, dans le cas de l'embryon, certaines caractéristiques relationnelles comptent, vu qu'il dépend constitutionnellement pour la réalisation de sa potentialité de personne d'un projet parental. Étant donné par conséquent que des conditions intrinsèques et extrinsèques sont toutes deux des conditions nécessaires pour la protection des personnes humaines potentielles, les MEUS ne sauraient bénéficier de la protection réservée aux personnes potentielles en devenir, à l'instar des embryons humains dépourvus de tout projet parental. En effet, ainsi que le souligne Pierre Jouannet, « quand un enfant naît suite à une fécondation *in vitro*, la raison d'être, la situation et l'avenir sinon le statut des autres embryons, conçus lors de la même tentative et cryo-conservés depuis, vont obligatoirement changer »⁵⁷, puisqu'ils sont susceptibles de devenir des embryons surnuméraires, perdant ainsi la possibilité de devenir des personnes. S'ils restent formellement des personnes humaines potentielles, ils sont désormais privés de devenir, à moins qu'ils ne soient donnés à un autre couple et prennent alors place dans un deuxième projet parental.

Le projet parental est une caractéristique relationnelle subjective (elle a sa source dans l'esprit des parents) ; mais il existe une autre caractéristique relationnelle objective qui compte : l'implantation dans l'utérus. Cette caractéristique est liée certes au projet parental, puisque la décision d'implanter revient aux parents, mais aussi à la réalisation de la potentialité de personne de l'embryon, c'en est une condition causale nécessaire : sans implantation, on ne peut parler de personne potentielle en devenir⁵⁸. Il s'ensuit qu'aucun embryon *in vitro* ni aucun MEUS ne possèdent objectivement le statut de personne potentielle en devenir (même si certains embryons le possèdent subjectivement, du fait du projet parental). En outre, il faut relever que si un embryon n'a pas été implanté avant le 7^e jour après la fécondation, il perd toute capacité de développement *in utero* ; il n'est donc même plus une personne humaine potentielle, comme il en va des MEUS qui sont des constructions cellulaires dépourvues de toute capacité de développement.

On aboutit à la même conclusion si l'on considère la recherche. Comme on sait, il en existe trois types : la recherche fondamentale, la recherche préclinique et la

57. Pierre Jouannet, L'embryon sujet : patient d'une médecine de l'embryon ? L'embryon objet : quelle recherche et pour qui ?, in Pierre Jouannet et Catherine Paley-Vincent, *L'embryon, le fœtus et l'enfant*, Paris, Eska, 2009, p. 81.

58. Nous ne dirons rien dans cette Note du projet de fabriquer des utérus artificiels.

recherche clinique. Les embryons utilisés dans les deux premiers types de recherche ne seront jamais réimplantés et n'ont jamais été ou ne sont plus l'objet d'un projet parental ; ils ne sont donc pas des personnes potentielles en devenir. Certes, ils ont pu être des personnes potentielles, du moins certains d'entre eux, ceux qui, s'ils avaient été implantés, se seraient développés jusqu'à la naissance, mais cela n'est pas ce qui importe d'abord. Il ne faut en outre jamais oublier qu'accorder aux embryons ou à une autre entité le statut de personne humaine potentielle ne constitue pas un obstacle particulier à une recherche les impliquant, puisque la recherche sur les embryons humains est licite.

Ce qui compte par conséquent sur le plan éthique, c'est de savoir si l'embryon est une personne humaine potentielle certes – il existe des embryons qui n'ont aucun potentiel de ce type, qui ne sont pas transférables –, mais aussi et surtout s'il est une personne potentielle *en devenir*. La cessation du projet parental ou le renoncement à toute implantation sont des décisions qui brisent ce devenir. La recherche pourra alors être moralement justifiée si l'embryon sur lequel elle est pratiquée n'est plus ou ne sera jamais une personne humaine potentielle en devenir – et si toutes les autres conditions pour sa licéité sont remplies. Il en va de même pour les MEUS, qui ne sont jamais des personnes potentielles en devenir, mais au plus des personnes potentielles (s'ils ont un potentiel de développement analogue à celui des embryons), et pour la plupart de simples constructions cellulaires.

Bref, si les MEUS ne sont pas des personnes humaines potentielles, ils pourront être utilisés dans la recherche à l'instar de collections de cellules ou de tissus humains. S'ils sont des personnes humaines potentielles, alors ils pourront être utilisés pour des recherches comme les embryons le sont, dans le respect des conditions énoncées par la loi. Il existe donc une certaine parité éthique entre embryon, MEUS et entités analogues, ce qui soulève une nouvelle question : ne serait-il pas judicieux de reconsidérer l'interdiction de créer des embryons pour la recherche ?

La création d'embryons pour la recherche

Dans son avis 112, le CCNE souligne que la création d'embryons humains pour la recherche n'est pas admissible, car elle se ferait indépendamment de toute inscription dans la lignée humaine, c'est-à-dire de tout projet parental, susceptible ou non d'être abandonné. On a vu cependant que le même CCNE envisageait la

possibilité d'exceptions dans son dernier avis (le 129), motivées par des finalités médicales. Que faut-il en penser ?

La création d'embryons pour la recherche est interdite en France, comme dans tous les pays qui ont ratifié la Convention d'Oviedo⁵⁹. La question est toutefois devenue récemment l'objet de discussions et nous avons mentionné que plusieurs études avaient utilisé des embryons expressément produits pour une recherche. En effet, certaines recherches n'ont pas d'autre possibilité que de se faire sur des embryons qui seraient créés à cet effet. Par exemple, une recherche portant sur des embryons présentant une mutation génétique particulière, afin de tenter de trouver les moyens de la corriger dès le stade zygote. Ces embryons pourraient être créés à partir de gamètes de personnes porteuses de la mutation et qui auraient été donnés pour la recherche.

Actuellement, ce type de recherche peut être entrepris sur des embryons porteurs d'anomalies dont on sait qu'elles perturbent gravement leur développement et qui ne sont par conséquent ni transférés dans l'utérus ni congelés. C'est le cas par exemple des zygotes triploïdes, qui possèdent un pronoyau supplémentaire, des embryons multifragmentés ou encore des embryons porteurs d'anomalies génétiques ou chromosomiques détectées par DPI. Dans ce dernier cas, une telle recherche ne peut se faire qu'après le diagnostic génétique, c'est-à-dire au 4^e ou 5^e jour du développement, stade beaucoup trop tardif pour envisager une correction génétique efficace de toutes les cellules de l'embryon. Récemment, une équipe chinoise a créé des embryons porteurs de la maladie de Marfan qui ont été traités avec un certain succès, semble-t-il, par une méthode d'édition génétique (*Base editing*)⁶⁰.

La création d'embryons pour la recherche permettrait aussi d'étudier l'embryon dans les tous premiers jours de son existence, afin d'améliorer les techniques d'AMP – c'est l'un des cas d'exceptions envisagé par le CCNE dans son avis 129. En effet, pour étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires régulant le développement précoce, il est nécessaire de pouvoir disposer d'embryons en principe normaux. Les embryons qui sont congelés après FIV et qui ne répondent plus au projet parental de leurs géniteurs peuvent être donnés à la science dans ce but. Cependant, dans la plupart des cas, les embryons sont congelés au stade 4/8 cellules ou au stade

59. « La constitution d'embryons humains aux fins de recherche est interdite » (Art. 18.2).

60. Yanting Zeng & al., *art. cit.* Le même type de démarche se rencontre aux États-Unis ; cf. Hong Ma & al., *art. cit.*

blastocyste. Ils ne permettent donc pas d'étudier des évènements se produisant avant.

Si l'on se penche sur l'histoire de la PMA, on se rend compte que la création d'embryon pour améliorer et même mettre au point les techniques de fécondation *in vitro* (FIV) a déjà eu lieu. Aujourd'hui, la FIV est un acte médical reconnu et couramment pratiqué dans le monde entier ; mais Louise Brown ne serait jamais née en 1978 si Robert Edwards, Patrick Steptoe et leurs collaborateurs n'avaient pas poursuivi leurs travaux scientifiques avec persévérance malgré l'hostilité qu'ils ont rencontrée à l'époque⁶¹. Les premiers résultats de FIV humaine avec création d'embryons ont été publiés en 1969⁶². Deux ans plus tard, la même équipe décrivait la culture d'embryons humains jusqu'au stade blastocyste⁶³. Les essais ont été poursuivis pendant 10 ans jusqu'à la naissance de Louise Brown en 1978⁶⁴. En dehors des expériences faites au laboratoire, on sait que de 1969 à 1978 cette équipe a entrepris 457 cycles de traitement avec FIV pour 250 femmes qui ont conduit à 112 transferts embryonnaires, 5 grossesses cliniques et 2 naissances⁶⁵. On peut donc conclure que de nombreux embryons ont été créés pour la recherche et que bien des essais, assimilables à une recherche clinique, ont été entrepris à l'étranger avant que la FIV soit devenue une réalité et que le législateur n'interdise la création d'embryons en France.

Parfois aussi, on se rend compte rétrospectivement qu'entreprendre des recherches sur l'embryon aurait été nécessaire sur le plan éthique, comme le montre le cas de la FIV par micro-injection de spermatozoïdes (ROSI).

Quand un homme n'a pas de spermatozoïdes dans son sperme (azoospermie), on peut tenter de faire une ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) à partir de spermatozoïdes prélevés chirurgicalement dans les testicules. L'ICSI est obligatoire car, n'ayant pas subi la maturation épидидymaire, les spermatozoïdes ne peuvent féconder l'ovocyte. S'il s'agit d'une azoospermie obstructive, la spermatogénèse est en général normale et de nombreux spermatozoïdes peuvent être prélevés sans problème au niveau des testicules. En revanche, l'azoospermie non obstructive est due à un déficit majeur de la spermatogénèse et très peu de spermatozoïdes, voire

61. Simon Fishel, First in vitro fertilization baby – this is how it happened, *Fertility and Sterility*, 2018, vol. 110/1, p. 5-11.

62. Robert Edwards & al., Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro, *Nature*, 1969, vol. 221/5181, p. 632-635.

63. Patrick Steptoe & al., Human blastocysts grown in culture, *Nature*, 1971, vol. 229/5280, p. 132-133.

64. Patrick Steptoe & al., Birth after the reimplantation of a human embryo, *Lancet*, 1978, vol. 2/8085, p. 366.

65. Simon Fishel, *art. cit.*

aucun, ne sont produits. Néanmoins, une dissection soignée du tissu testiculaire permet parfois d'obtenir un nombre suffisant de spermatozoïdes pour réaliser une ICSI de tous les ovocytes recueillis chez la femme. Si aucun spermatozoïde ne peut être recueilli, il a été proposé de micro-injecter, quand c'est possible, une spermatide qui est la cellule précurseur du spermatozoïde. Issue de la méiose, la spermatide est une cellule haploïde qui se différencie en spermatozoïde par un processus appelé spermiogénèse durant plus de 15 jours. À la fin de la spermiogénèse, la spermatide est allongée et sa constitution est très proche de celle du spermatozoïde. En revanche, au début de la spermiogénèse, la spermatide est ronde et sa constitution est très différente. Plusieurs équipes ont tenté d'utiliser cliniquement des spermatides rondes et une équipe française a rapporté la naissance d'un enfant en 1995⁶⁶, évènement très médiatisé à l'époque.

Tenter de faire naître un enfant suite à une ICSI réalisée avec une spermatide ronde était extrêmement audacieux, audace frisant l'insouciance. En effet, si le contenu chromosomique et génique de la spermatide ronde est en principe identique à celui du spermatozoïde, les protéines nucléaires entourant l'ADN sont totalement modifiées pendant la spermiogénèse. Ces changements protéiques ne sont pas sans influencer la décondensation du pronoyau mâle et les modifications épigénétiques qui se produisent à son niveau au sein du zygote après la fécondation. De plus le spermatozoïde fournit des éléments cytoplasmiques importants pour la formation de l'embryon, d'une part un facteur cytosolique qui active l'ovocyte en déclenchant des pulses calciques, d'autre part le centrosome qui organise les premières mitoses cellulaires. C'est d'ailleurs cette immaturité de la cellule paternelle utilisée pour former l'embryon qui peut expliquer les faibles taux de fécondation, d'implantation et de naissance qui ont été obtenus quand des spermatides rondes ont été utilisés pour faire l'ICSI⁶⁷. Il n'est donc pas surprenant que l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) ait publié en 2008 un avis, recommandant que la technique soit considérée comme expérimentale, vu le nombre important de questions non résolues et les incertitudes concernant la santé des enfants⁶⁸. Cette inquiétude a été renforcée

66. Jan Tesarik & al., Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes, *New England Journal of Medicine*, 1995, vol. 333/8, p. 525.

67. Irfan Aslam & al., Can we justify spermatid microinjection for severe male factor infertility? *Human Reproduction*, Update 1998, vol. 4/3, p. 213-222.

68. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Round spermatid nucleus injection (ROSNI), *Fertility and Sterility*, 2008, vol. 90 (sup. 3), p. S199-201.

par la suite, quand il a été montré chez la souris qu'il y avait des anomalies de la méthylation de l'ADN du pronoyau mâle lorsque l'embryon était formé à partir d'une spermatide ronde⁶⁹.

En fait, très peu d'équipes ont poursuivi ce type d'ICSI, sauf au Japon. Récemment, l'équipe japonaise qui a sans doute la plus grande expérience en la matière a publié un article rapportant le suivi de 90 enfants de 0 à 2 ans⁷⁰. Bien qu'aucune anomalie majeure n'ait été constatée à cet âge, ce résultat est insuffisant pour garantir que des anomalies, consécutives à d'éventuelles perturbations épigénétiques du développement embryonnaire précoce, ne se manifesteront pas ultérieurement pendant le développement des enfants. On peut notamment se demander si le risque de vieillissement vasculaire prématuré entraînant une hypertension artérielle, qui a été détectée chez des adolescents conçus par FIV⁷¹, ne serait pas plus élevé chez des enfants conçus par ICSI avec spermatide ronde.

Cette analyse rétrospective montre clairement qu'il aurait été justifié d'entreprendre des études sur les embryons obtenus par ICSI à partir de spermatides rondes avant d'envisager leur transfert à fin de gestation.

Comme les différentes situations que nous avons présentées ci-dessus l'indiquent, les finalités scientifiques et médicales visées, dont certaines ont été soulignées par le CCNE, justifieraient qu'on lève l'interdiction de la création d'embryons pour la recherche, même si ces embryons sont créés indépendamment de tout projet parental. Cela permettrait aussi de mettre un terme aux controverses concernant le statut moral des MEUS, dont la création pourrait s'avérer superflue, vu que c'est en partie à cause de l'interdiction de la création d'embryons pour la recherche que la production de ces modèles s'est développée. Ne serait-il en effet pas plus judicieux du point de vue scientifique de créer des embryons proprement dits sur lesquels les études pourraient se faire ? Pensons à la recherche d'Ali Brivanlou sur les modèles chimériques dont il a été question plus haut, dans le but de mieux comprendre comment l'embryon humain s'organise lors de l'apparition de la ligne primitive, recherche qui a été menée sur des embryons chimériques afin justement d'éviter les

69. Y. K. Kurotaki & al., Impaired active DNA demethylation in zygotes generated by round spermatid injection *Human Reproduction*, 2015, vol. 30/5, p. 1178–1187.

70. Atsushi Tanaka, & al., Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes : survey of their development from fertilization to 2 years of age, *Fertility and Sterility*, 2018, vol. 110/3, p. 443-451.

71. Théo Meister & al., Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence, *Journal of the American College of Cardiology* 2018, vol. 72/1, p. 1267-1274.

controverses concernant l'expérimentation sur l'embryon humain⁷². Ne serait-il pas plus approprié de créer des embryons directement pour de telles recherches, puisqu'elles concernent l'être humain et seulement lui ? Manifestement, la question mérite d'être posée et débattue.

72. Ian Martyn & al., *art. cit.*, p. 1 : « Owing to the ethical limitations of working with early human embryos, the only way to search for the human organizer is via human embryonic stem cells (hESCs) ».