

EMBRYON

DÉCRYPTAGE



© iStock

GENÉTIQUE VOUS INFORME

Les embryons chimériques à l'heure de la révision de la loi de bioéthique

Ces dernières années, les chimères ont fait régulièrement la une des journaux, qui mettent en avant l'un des objectifs de ces recherches : la croissance d'organes humains dans des animaux. Ils font ainsi miroiter l'espoir de nouvelles possibilités de soins, qui ne sont encore qu'hypothétiques. A l'heure de la révision de la loi de bioéthique, le sujet, bien plus vaste qu'il n'y paraît, mérite un examen approfondi pour sérier les questions en jeu.

Certains voient dans les chimères animal-homme un moyen de contourner l'interdiction de créer des embryons pour la recherche.

Les chimères dont parlent aujourd'hui les scientifiques sont loin des créatures fabuleuses : il s'agit d'organismes vivants contenant des cellules de génotypes¹ différents, obtenus artificiellement par mélange de cellules au stade embryonnaire. Il peut donc être question d'embryons chimères homme-animal, c'est-à-dire d'embryons humains dans lesquels sont injectées des cellules souches animales, ou l'inverse, d'embryons chimères animal-homme, c'est-à-dire d'embryons animaux dans lesquels sont insérées des cellules souches humaines. Si les premiers sont aujourd'hui quasi unanimement condamnés, les seconds font l'objet de recherches dans plusieurs pays. Ils sont à distinguer des hybrides, obtenus par fusion de deux embryons de génotypes différents, ou encore des cybrides obtenus par une technique de clonage et visant à obtenir des ovocytes.

Pourquoi des chimères ?

Quel est l'intérêt de créer des chimères animal-homme ? Plusieurs objectifs sont poursuivis par les chercheurs, le plus médiatisé étant la création d'organes humains à greffer « pour pallier la pénurie de donneurs ». Ces organes

auraient l'avantage d'être « neufs » et de même patrimoine génétique que le receveur², évitant ainsi le recours aux traitements immunosuppresseurs. Ainsi, les animaux seraient élevés jusqu'à ce que l'organe humain atteigne la taille requise, puis seraient sacrifiés. Le porc serait particulièrement adapté : taille, métabolisme, connaissance des risques infectieux et immunologiques. La stratégie actuelle se concentre sur le pancréas, mais pourrait concerner les reins, puis d'autres organes.

Il existe encore d'autres objectifs : créer des neurones humains pour étudier les maladies neurodégénératives, étudier les fonctions des gènes dans les organes humains et leurs interactions avec les facteurs environnementaux, cribler des molécules thérapeutiques, et, moins concret mais plus au point, vérifier *in vivo* la pluripotence des cellules souches³ par le « test de complémentation tétraploïde »⁴. Enfin, certains voient dans les chimères animal-homme un moyen de contourner l'interdiction de créer des embryons pour la recherche, ces organismes leur permettant d'étudier les tout premiers stades de développement des cellules humaines.

L'état de la science

Bien que ce sujet défraie régulièrement la chronique, il faut avoir en tête que la technique n'est pas au point, du moins pour la croissance d'organes humains chez l'animal. En ce qui concerne le test de pluripotence, l'Agence de Biomédecine estime « vraisemblable que cette technique devienne à l'avenir un test de référence et que de nombreuses équipes, y compris en France, soient amenées à la mettre en œuvre »⁵. Les différents rapports préparatoires à la révision de la loi de bioéthique mentionnent la question des « embryons chimériques », et il est fort probable que le sujet soit retenu. Mais légiférer aujourd'hui en mettant en lumière un simple test de pluripotence, c'est ouvrir une brèche pour la recherche sur les chimères productrices d'organes humains, hypothétiques, mais bien plus problématiques.

Ce domaine de recherche s'est développé dans les années 60 dans le champ animal, avec des chimères mêlant des souris d'espèces différentes, puis dans les années 80 avec des chimères chèvre-mouton et mouton-bovin. L'objectif était alors de mieux comprendre la biologie du développement. Par la suite, la découverte de la transgénèse⁶ et des cellules souches pluripotentes et plus récemment de l'outil CRISPR-Cas9 est venue modifier la technique d'obtention des chimères. Actuellement, les chercheurs manipulent génétiquement l'embryon animal pour empêcher la formation d'un organe, puis lui injectent au stade blastocyste des cellules souches pluripotentes, dans l'espoir qu'elles



prennent la place de l'organe absent. Ce processus est appelé « *complémentation de blastocyste*⁷ ». L'embryon chimère pourrait ensuite être implanté dans une femelle d'élevage, pour donner naissance à un animal ayant un ou des organes humains.

Des limites techniques, un intérêt international

Plusieurs problèmes techniques se posent : il est impossible de prédire complètement comment les cellules humaines se développeront dans le corps animal, potentiellement dans d'autres organes que celui visé. Par ailleurs, les durées de gestation sont très différentes entre les espèces, aussi le moment de l'injection des cellules souches pose question. Enfin, la compatibilité du système vasculaire animal avec les cellules humaines pourrait poser problème, de même que la compatibilité immunitaire : implantées à un stade très précoce du développement, les cellules souches humaines ne sont pas rejetées. Mais si l'on poursuit l'expérience, est-ce que le système immunitaire du fœtus animal ne rejettera pas ces cellules humaines ?

Ces dernières années, deux chercheurs se sont démarqués sur ce sujet aux Etats-Unis : le japonais Hiromitsu Nakauchi et l'américain Juan Carlos Izpisua Belmonte, plaçant pour un assouplissement des réglementations. En 2015, ils annoncent avoir créé des embryons chimères porc-homme et mouton-homme à l'aide de financements privés, qu'ils détruisent avant la naissance. Aux Etats-Unis, il n'existe alors pas de loi fédérale l'interdisant. Alerté, le NIH⁸ annonce un moratoire, il ne financera pas ce type de recherche. Puis en août 2016, il lance une consultation en vue d'un assouplissement, mais elle n'a à ce jour pas été suivie d'effet. Pour Hiromitsu Nakauchi, qui a quitté le Japon pour les Etats-Unis en raison de la réglementation, c'est un revers. Il persiste cependant et, pour échapper à l'interdiction, il travaille désormais avec des cellules progénitrices engagées, qui ont déjà commencé leur différenciation et ne risquent donc pas de se disséminer dans l'embryon animal. Par ailleurs en mars 2019, le Japon a finalement autorisé l'implantation des chimères animal-homme dans des femelles d'élevage en vue de les faire naître, se distinguant de la plupart des pays où les embryons chimères doivent être détruits.

Jusqu'en France

En France, la loi de bioéthique de 2011 interdit la création d'embryons chimériques⁹. Pour le sénateur Alain Milon, alors rapporteur de la Commission des affaires sociales pour la révision de loi de bioéthique, il s'agissait de « *mettre un frein à une manipulation sans bornes du vivant* »¹⁰. Mais la loi n'a assorti cette interdiction d'aucune sanction pénale, limitant son effet. En outre, elle ne définit pas les embryons chimériques et ne fait pas référence à leur caractère humain, désolidarisant ainsi ces recherches de celles menées sur l'embryon humain, plus réglementées. Aujourd'hui, les rapports préparatoires à la prochaine révision de la loi de bioéthique demandent tous une clarification de cette définition, en particulier de différencier les chimères animal-homme des chimères homme-animal. Selon le Conseil d'Etat, seules ces dernières seraient interdites par la loi. Plusieurs de ces rapports plaident pour une réglementation spécifique sur les chimères animal-homme, notamment en ce qui concerne le test de pluripotence ou l'obtention d'organes humains dans des animaux à « *risque de transgression* ». Ainsi, resteraient interdites les chimères homme-animal, mais les chimères animal-homme seraient autorisées, par le biais d'une réglementation sur les cellules souches pluripotentes, iPS ou hES. Une proposition qui aurait entre autre pour conséquence de différencier la recherche sur l'embryon humain de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. « *Sans être interdite, la création d'embryons chimériques impliquant l'insertion dans un embryon animal de cellules souches pluripotentes – quelle qu'en soit la source, CSEh ou iPS –, pourrait faire l'objet d'une évaluation et d'un encadrement par une instance ad hoc, multidisciplinaire et incluant des chercheurs connaissant les questions éthiques chez l'animal, a fortiori si ces embryons sont transférés dans l'utérus d'un animal et que la naissance d'animaux chimères est envisagée* », estime le Comité Consultatif national d'éthique dans son avis 129, qui envisage donc non seulement l'autorisation de la création des embryons chimériques animal-homme, mais aussi leur naissance. Jean-Louis Touraine, rapporteur de la commission parlementaire créée en vue de la révision de la loi de bioéthique, appelle pour sa part à une « *concertation internationale* » sur ce sujet. Seul l'OPECST¹¹ « *préfère laisser la science avancer au lieu de [se] prononcer sur ces chimères* »¹².

D'un point de vue éthique : plus que des réserves

Pourtant, les chimères animal-homme posent nombre de questions éthiques,

même dans le cas d'un embryon animal auquel on injecte des cellules iPS, et donc excluant les problématiques liées aux cellules souches embryonnaires humaines : une contribution significative des cellules humaines au cerveau de l'animal pourrait-elle modifier les caractéristiques de l'espèce receveuse ? Faut-il craindre le développement d'une conscience humaine chez les animaux chimériques ? N'y a-t-il pas un risque qu'ils produisent des gamètes humains ? Qu'ils présentent des caractéristiques morphologiques analogues à l'être humain ? Ces risques sont limités, et certaines propositions ont été faites pour les contrer : guider le développement des iPS vers un type spécifique de tissu, ou mettre au silence dans les iPS les gènes du développement neuronal et du développement des gamètes. Toutefois en l'absence de données expérimentales sur le sujet, il semble approprié d'interdire l'utilisation d'iPS humaines dans la création de chimères. En outre, d'autres risques concernant la sécurité et l'efficacité de la technique existent : la création de nouvelles transmissions de maladies animales à l'homme (zoonose), sans que l'on sache les conséquences chez l'homme de ces rétrovirus, ou encore la contamination des organes humains par des cellules animales résiduelles ou des protéines animales susceptibles de provoquer des réactions immunitaires chez le receveur. L'impossibilité d'anticiper les risques potentiels liés à la transplantation d'organes humains élevés sur des porcs appelle à la prudence. Enfin, la question de la santé et du bien-être animal dans ces expériences mérite d'être posée. Y a-t-il une différence entre élever des porcs pour leurs prélever des organes et les élever pour la consommation ? Avec les chimères, c'est la frontière homme-animal qui est sondée : en injectant des cellules humaines dans un animal, modifie-t-on la nature de l'animal ? Où est la frontière ? Y a-t-il un seuil à partir duquel la nature de l'animal change ? Y a-t-il violation de l'ordre de la nature et du tabou contre le mélange des espèces ?

Terres inconnues, risques inconnus

A l'instar de la surestimation des applications de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines, les « *avancées* » promises par la recherche sur les chimères ne sont-elles pas surévaluées et les risques sous-évalués ? Ne risque-t-on pas de décevoir les espoirs des personnes en attente de greffe ? Emmanuel Hirsch, au sujet de la révision de la loi de bioéthique à venir, estime que nous évoluons « *sur des terres inconnues, dans des zones d'incertitude voire de hautes turbulences qui nous éloignent des premiers temps de la réflexion bioéthique* », et regrette que nous n'ayons « *pas été attentifs à la montée en puissance d'enjeux scientifiques et technologiques dont il était évident qu'ils bouleverseraient les bases mêmes de nos sociétés modernes* ». Alors que « *la compétition scientifique moderne admet difficilement les contraintes* », le principe de précaution peine à être entendu. Alors que d'autres sujets phares centralisent l'attention, la création d'embryons chimériques pourrait bien être autorisée dans la plus grande indifférence. ■

¹ Ensemble des caractères génétiques.

² Les cellules souches humaines insérées dans l'embryon animal seraient des cellules souches pluripotentes induites obtenues à partir de cellules adultes du patient.

³ Cellules souches pluripotentes induites (iPS) ou embryonnaires humaines (hES).

⁴ Les cellules souches sont injectées dans un embryon tétraploïde. Si elles se différencient en cellules appartenant aux trois feuillettes embryonnaires primitives, leur pluripotence est prouvée.

⁵ Agence de Biomédecine, Rapport sur l'application de la loi de bioéthique, janvier 2018, p59.

⁶ Modification du génome d'un être vivant par introduction d'un fragment d'ADN.

⁷ Stade de développement de l'embryon atteint au cinquième jour.

⁸ National Institute of Health.

⁹ Article 40 loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique qui complète l'article L.2151-2 du CSP.

¹⁰ A. Milon, Rapport sur la révision des lois de bioéthique n°388 Sénat, 30 mars 2011 p90.

¹¹ Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

¹² CR du Jeudi 25 octobre 2018 - Suite de l'examen du rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique - Rapporteurs : Mme Annie Delmont-Koropoulos, sénatrice, et M. Jean-François Eliaou, député (p155 rapport de l'OPECST en vue de la RLB 2018).

Il est impossible de prédire complètement comment les cellules humaines se développeront dans le corps animal.