

Embryons chimériques. Encore un pas international dans un brouillard éthique.

9 août 2019

Pr Roger GIL

Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique Nouvelle-Aquitaine

La Revue *Nature*¹ a annoncé le 26 juillet dernier que le Japon venait d'approuver pour la première fois la création d'embryons chimériques animal-humain et la presse grand public a largement relayé cette information. Il s'agit plus précisément d'introduire des cellules souches humaines dans des embryons de souris et de rats et de transplanter ensuite ces embryons dans l'utérus de femelles porteuses. Le but ultime selon Hiromitsu Nakauchi qui dirige ces recherches à l'Université de Tokyo et à l'Université Stanford en Californie est de produire un jour des animaux (certes de plus grande taille que des souris) dont certains organes seront constitués de cellules humaines et pourront ainsi être transplantés. Il s'agirait donc d'un moyen de pallier à la pénurie d'organes à greffer.

On peut s'étonner de la publicité donnée à cette annonce dont l'originalité ne tient pas à une avancée scientifique dans un domaine où les recherches se multiplient depuis plusieurs années² et tentent de surmonter d'importants obstacles techniques en dépit des interrogations éthiques³. En fait il s'agit d'une annonce tenant à l'encadrement réglementaire étatique des sciences de la vie et de la santé : ainsi l'autorisation donnée par le Japon à ses chercheurs permet non de créer des embryons chimériques, ce qui se fait déjà, mais de mener le développement de l'embryon à son terme jusqu'à la mise à bas par une femelle porteuse, en l'occurrence souris ou rat, d'un animal dont un ou plusieurs organes seront constitués de cellules humaines. Et bien entendu dans ce domaine comme dans tant d'autres est soulevée l'espérance de progrès médicaux dont on pressent qu'ils sont aussi lointains qu'encore incertains : produire des organes à greffer. Nakauchi se veut néanmoins prudent dans ses recherches : commencer par des embryons hybrides de souris et de rats en les menant quasiment à terme, puis tenter le cochon sur une durée de gestation de 70 jours (le terme étant à 115 jours). Des succès ont été obtenus quand les espèces sont proches comme l'injection de cellules souches de souris⁴ à un embryon de rat incapable de produire un pancréas : l'embryon hybride a pu en développer un grâce aux cellules souches de souris et ce pancréas a été ensuite

¹ David Cyranoski, « Japan Approves First Human-Animal Embryo Experiments », *Nature*, 26 juillet 2019, <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02275-3>.

² Ainsi par exemple les publications relatant la création d'embryons chimériques porc-homme en 2017 (Jun Wu et al., « Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells », *Cell* 168, n° 3 (26 janvier 2017): 473-486.e15, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>); mouton-homme en 2018 (<https://animalscience.ucdavis.edu/people/pablo-ross/research>); et <https://www.nationalgeographic.com/news/2018/02/sheep-human-hybrids-chimeras-crispr-organ-transplant-health-science/>); singe-homme (https://elpais.com/elpais/2019/07/30/ciencia/1564512111_936966.html): voir note suivante.

³ Voir Roger Gil. De chimères en illusions : où va l'humanité miscible dans l'animalité ? Billet éthique ; mars 2018.

⁴ Il s'agit non de cellules souches embryonnaires mais de cellules souches provenant d'un organisme adulte et reprogrammées (cellules souches dites pluripotentes induites ou IPS)

transplanté à une souris porteuse d'un diabète expérimental qui a pu être équilibré⁵. Mais hélas de tels résultats n'ont pas pu être obtenus avec des espèces « distantes » (comme l'être humain et le porc, ou l'être humain et le mouton). Nakauchi rappelle d'ailleurs qu'il avait annoncé en 2018 que des cellules souches humaines⁶ injectées à un embryon de mouton incapable de produire un pancréas n'avaient pas permis de développer d'organe mais seulement un petit nombre de cellules humaines. Est-ce pour cette raison que certains chercheurs se reportent d'emblée sur la création d'hybrides singe-homme et partent en Chine pour pouvoir poursuivre leurs expérimentations⁷ ?

Sur un plan éthique il est frappant de constater que les publications ne nient pas l'existence de problèmes éthiques sans pour autant que des débats structurés soient organisés tout au moins dans les sociétés savantes ce qui explique la cacophonie de décisions réglementaires ou législatives d'un pays à l'autre. En somme on excipe de problèmes éthiques tout en continuant à expérimenter, d'abord en proclamant que les embryons ainsi conçus seront détruits avant le terme de la gestation... jusqu'à ce qu'un pays ou un autre élargisse son cadre réglementaire ou législatif en autorisant que les embryons aillent jusqu'à leur terme ! La question fondamentale est celle de savoir s'il est acceptable de manipuler les frontières entre l'homme et l'animal (choix déontologique) au nom de la possibilité d'obtenir peut être un jour des organes à greffer (choix utilitariste). Car si cet objectif, même fragile, est atteint⁸ et si donc l'animal peut fabriquer des organes humains, que se passera-t-il si des cellules souches humaines pénètrent dans le cerveau de l'embryon chimérique et humanisent certains aspects de sa cognition et de ses émotions ? Certes Nakauchi annonce des parades biotechnologiques pour orienter les cellules souches humaines vers la production d'organes ciblés⁹. On pourrait même ajouter que ces embryons hybrides conçus comme des producteurs d'organes sont de toute façon destinés à mourir une fois les organes prélevés. Une telle argumentation témoigne de la froideur de certains choix utilitaristes souvent menacés humainement et éthiquement par la conviction que la fin justifie les moyens.

Post-scriptum

⁵ Tomoyuki Yamaguchi et al., « Interspecies Organogenesis Generates Autologous Functional Islets », *Nature* 542, n° 7640 (février 2017): 191-96, <https://doi.org/10.1038/nature21070>. Voir aussi Krista Conger Krista Conger is a science writer for the medical school's Office of Communication & Public Affairs. Email her at kristac@stanford.edu, « Rat-Grown Mouse Pancreases Help Reverse Diabetes in Mice », News Center, consulté le 6 août 2019, <http://med.stanford.edu/news/all-news/2017/01/rat-grown-mouse-pancreases-help-reverse-diabetes-in-mice.html>.

⁶ Il s'agit toujours de cellules souches dites pluripotentes induites (IPS) reprogrammées à partir d'un organisme adulte.

⁷ Comme l'espagnol Juan Carlos Izpisua qui dans une interview au Journal *El Pais*, déclare que ses travaux sur le singe en Chine sont en grande partie financés par l'Université catholique de Murcie et que le dépaysement de ses travaux en Chine est lié à des problèmes d'infrastructure et non pour des problèmes éthiques ; il rappelle alors que les autorités espagnoles ont autorisé la création d'embryons chimériques homme-porc en 2017 : Manuel Ansedo ; Científicos españoles crean quimeras de humano y mono en China ; *El Pais* ; 31 juillet 2019 ; https://elpais.com/elpais/2019/07/30/ciencia/1564512111_936966.html

⁸ Et les obstacles sont majeurs: il y a certes le problème de la distance inter-espèces entre l'humain et les animaux, y compris les primates non humains ; on peut aussi se demander si la taille des organes « humanisés » sera compatible avec une transplantation chez l'être humain ; reste aussi la tolérance immunologique du greffon : son tissu vasculaire sera-t-il animal ou humain ? Le tissu « humain » ainsi fabriqué sera-t-il accepté par le système immunitaire du transplanté ?)

⁹ Cyranoski, « Japan Approves First Human-Animal Embryo Experiments »; *op.cit.*

Le projet français de loi relative à la bioéthique dans sa rédaction actuelle n'a pas prévu d'aborder explicitement ce sujet. Sera-t-il abordé lors des débats parlementaires ? La loi relative à la bioéthique de 2011 avait édicté brièvement dans son article 40¹⁰ que « la création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite ». L'interdiction de création d'embryons transgéniques visait bien les embryons humains chez lesquels il est donc interdit d'introduire de l'ADN étranger à son patrimoine génétique, que cet ADN provienne d'un autre être humain ou d'un animal (ce qui serait dans ce dernier cas un premier type de chimères). Quant à l'interdiction de création d'embryons chimériques, elle visait, selon le CCNE¹¹, les embryons animaux chez lesquels étaient introduites de cellules pluripotentes humaines orientées vers le développement chez l'embryon animal d'organes humanisés. Mais la loi actuelle est ambiguë car ces interdictions interviennent sous le titre « recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires » alors que ce dont il est question ne concerne pas des embryons humains ni des cellules souches embryonnaires mais des embryons animaux, partiellement humanisés avec des cellules souches adultes reprogrammées ! Une rectification du cadre législatif est nécessaire car on pourrait donc considérer que ces chimères ne prenant pas leur source dans un embryon humain ne sont pas concernées par la loi ! Plus que des votes, ce sont d'abord des informations qui seront nécessaires sur ce sujet complexe qui doit concerner la représentation nationale mais aussi tous les citoyens.

¹⁰ <https://www.legifrance.gouv.fr>

¹¹ Concernant la mention : « la création d'embryons chimériques est interdite...Dans le cas de la recherche concernée ici, la démarche consiste à insérer dans un embryon animal quelques cellules souches pluripotentes humaines (CSEh ou iPS), afin de tester leur contribution au développement embryonnaire précoce - ce qui est la meilleure preuve fonctionnelle de leur pluripotence. L'embryon hôte n'est jamais un embryon humain, mais un embryon animal... Les cellules humaines ne participant que de façon très minoritaire au développement, l'embryon chimérique ainsi constitué reste un embryon animal, ce que la loi actuelle ne précise pas explicitement, entraînant une confusion d'interprétation » in Contribution du Comité Consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique ; avis 129 ;

<https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/media/default/0001/01/8a7b70ff460d2e08c49786ec1d4ea7c620fc7329.pdf>

*