

Loi de bioéthique et embryons chimériques

Juillet 2021

Pr Roger GIL

Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique de Nouvelle-Aquitaine-site de Poitiers

Les protocoles de recherche conduits sur des cellules souches pluripotentes induites humaines ayant pour objet... l'insertion de ces cellules dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle sont soumis à déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine préalablement à leur mise en œuvre¹. C'est par cette simple phrase que le Parlement a franchi un cap anthropologique, à savoir l'autorisation de création d'embryons chimériques qui se sont invités ou plutôt infiltrés dans la dernière loi relative à la bioéthique dont la plupart des citoyens n'avaient retenu que sa disposition emblématique, à savoir la PMA ouverte à toutes les femmes. Il n'est pas question de contester la légitimité du Parlement à voter les lois. Il s'agit seulement de se demander si le peuple de France avait été préparé, dans la filiation des Lumières, à comprendre et à débattre des enjeux sociétaux majeurs d'une telle disposition.

On connaissait jusque-là les débats éthiques sur les embryons dits cybrides dont le développement est initié par l'implantation du noyau d'une cellule humaine adulte dans l'ovocyte préalablement énucléé d'un animal. Ces embryons cybrides sont transgéniques puisqu'une partie (faible) de leur patrimoine génétique a été modifié et est, en l'occurrence, animal². Les recherches sur les cellules souches ont conduit à proposer l'introduction de cellules souches d'une espèce animale dans l'embryon d'une autre espèce animale. Il peut s'agir de l'introduction de cellules souches animales dans un embryon humain. Mais il peut aussi s'agir de l'introduction de cellules souches humaines (embryonnaires ou adultes pluripotentes induites) dans un embryon animal. La loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (article L. 2151-2 du code de la santé publique) avait édicté que : « La création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite ». Or la nouvelle loi de bioéthique ouvre la possibilité non pas de modifier le patrimoine génétique humain en introduisant des cellules souches animales dans un embryon humain mais elle ouvre la possibilité d'introduire des cellules souches humaines dans un embryon animal. Il s'agit donc bien d'autoriser en 2021 ce qui était interdit en 2011 et il s'agit donc bien d'autoriser la création d'embryons chimériques.

Le chimérisme interspèce et en particulier l'injection de cellules souches humaines dans un embryon animal a donné lieu ces dernières années à de nombreux travaux scientifiques internationaux. Ainsi un article publié en janvier 2017³ rapporta les résultats d'un protocole expérimental consistant à introduire des cellules souches humaines dans un embryon de porc

1 Art. L. 2151-7. Projet de loi relatif à la bioéthique. Texte adopté en nouvelle lecture par l'Assemblée nationale. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115t0623_texte-adopte-seance.pdf

2 Il vient en effet du cytoplasme de l'ovocyte animal énucléé

3 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>. Ce travail émane d'une équipe californienne associée à des chercheurs de Murcie et de Barcelone (Espagne).

secondairement implanté dans l'utérus d'une truie où ces chercheurs ont laissé ces embryons se développer pendant 28 jours, le quart environ de la durée de la grossesse d'une truie. Ils créèrent ainsi 150 embryons dénommés chimères car constitués en grande partie de cellules porcines et pour une petite partie (une cellule sur 100 000) de cellules humaines. Dans la mythologie grecque la Chimère était morphologiquement évidente car elle était « lion par le devant du corps, dragon par la partie postérieure et chèvre par le milieu ». Les technosciences ont quant à elles créé une chimère masquée gardant son apparence animale mais destinée à terme à développer des organes humains. Les propositions ne manquèrent pas pour poursuivre cette marche en avant : supprimer préalablement par des manipulations génétiques⁴ le ou les gènes responsables d'un organe de l'animal, par exemple le pancréas du porc et orienter la différenciation des cellules souches humaines introduites dans l'embryon porcin vers la constitution de tissu pancréatique humain voire de l'organe lui-même. Mais deux conditions complémentaires paraissaient nécessaires. Faire durer la gestation de la truie plus longtemps et augmenter la proportion de cellules souches humaines au sein de l'embryon de porc. Cette recherche fut considérée comme une étape-clé⁵, une « percée⁶ » dans la marche qui doit conduire à la production d'organes humains à partir de chimères, ce qui était présenté comme un remède et à la pénurie d'organes et aux problèmes de compatibilité immunologique puisque les cellules souches du malade pourraient être utilisées pour produire la chimère. Pour poursuivre le développement de ce projet, c'est dans le cadre d'un congrès⁷ de l'*American Association for the Advancement of Science* que l'équipe californienne a annoncé à la mi-février qu'elle avait pu obtenir des chimères homme-mouton avec une proportion d'une cellule humaine pour 10 000 cellules animales. On se projette déjà dans la fabrication de pancréas, mais aussi de poumon, de foie....Mais on annonce aussi que la capacité pour ces chimères de produire des organes humains nécessiterait d'accroître jusqu'à 1% la concentration de cellules humaines dans l'organisme animal et de poursuivre la gestation peut-être jusqu'à 70 jours, ce que leurs structures éthiques⁸ n'avaient pas encore autorisé ! Mais en pratique ne faudra-t-il pas aller jusqu'à la naissance de la chimère ?

Au début de cette année 2021⁹, une équipe franco-espagnole soulignait la difficulté d'obtenir des chimères entre espèces phylogénétiquement trop distantes (primates humains et non humains avec des lapins). Et en avril dernier une équipe sino-américaine a montré que des cellules souches pluripotentes induites humaines, introduites dans des embryons de singe cynomolgus (*Macaca fascicularis*) cultivés *ex vivo* ont survécu, proliféré et ont généré plusieurs lignées cellulaires. On constate ainsi que ces recherches ne concernent pas stricto sensu les embryons humains, mais des embryons animaux chez lesquels sont introduites des cellules souches adultes pluripotentes induites mais qui pourraient être aussi des cellules

4 Précisément le CRISPR-cas9

5 *milestone*

6 *breakthrough*

7 A Austin (Texas), février 2018.

8 Il s'agit aux Etats-Unis de leur Comité institutionnel d'éthique : *Institutional Review Board* : Nicola Davis, « Breakthrough as Scientists Grow Sheep Embryos Containing Human Cells », *the Guardian*, 17 février 2018, <http://www.theguardian.com/science/2018/feb/17/breakthrough-as-scientists-grow-sheep-embryos-containing-human-cells>.

9 Irène Aksoy et al., « Apoptosis, G1 Phase Stall, and Premature Differentiation Account for Low Chimeric Competence of Human and Rhesus Monkey Naive Pluripotent Stem Cells », *Stem Cell Reports* 16, n° 1 (12 janvier 2021): 56-74, <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.12.004>.

embryonnaires. Ces embryons animaux « humanisés » seront transférés dans l'utérus animal : de telles recherches ne seront soumises selon la loi récemment adoptée par le Parlement qu'à une déclaration préalable auprès de l'Agence de biomédecine.

Pourtant la loi ne dit rien des enjeux éthiques de tels protocoles de recherche et elle se contente de s'en remettre à l'Agence de biomédecine. Est-ce suffisant ? Est-ce raisonnable ? Que sait-on de l'aspiration anthropologique des citoyens sur un tel sujet ? Quels sont les éléments d'une évaluation des bénéfices et des risques de ces recherches ?

Du côté des bénéfices sont essentiellement soulignés les demandes croissantes et la pénurie d'organes à greffer. Un tel objectif est-il réaliste ? Combien d'années s'écouleront avant que l'on puisse induire la création d'un foie, d'un pancréas voire d'un cœur à un animal suivi dès sa période embryonnaire, habité par une certaine proportion de cellules souches, implantés chez une femelle, sans doute jusqu'à sa naissance puis élevé pendant un temps qui reste à déterminer avant d'être sacrifié pour prélever l'organe à greffer ? Certes il est difficile de savoir s'il sera possible de greffer un foie humain issu d'un porcelet ou d'un petit singe au stade fœtal, ou s'il faudra attendre sa naissance, ou s'il faudra attendre que le foie ait atteint un certain volume, ce qui nécessitera l'élevage de ces animaux transgéniques dotés d'organes humains. Comment passera-t-on du stade expérimental au stade des soins ? Des productions d'organes à partir d'embryons chimériques ne pourront se faire que dans des entreprises de biotechnologie dotées d'importantes infrastructures regroupant les travaux faits sur la paillasse et dans des animaleries. Quelles sont les prévisions sur les coûts sans doute abyssaux de telles techniques ? Seront-elles économiquement supportables ? Bien entendu ce cheminement évolue en contrepoint d'un marché mondial des cellules souches déjà gigantesque. Ce marché implique de nombreuses entreprises de biotechnologies et le rapport annuel « *Global Stem Cell Banking Market* » qui fournit des informations détaillées sur l'industrie mondiale¹⁰, propose sa licence à des prix allant de 3 500 à plus de 6 000 dollars en fonction du nombre d'utilisateurs¹¹. Le but de la levée d'interdiction de création d'embryons chimériques tient-il au souhait de ne pas laisser la France à l'écart de cet essor des biotechnologies et de ses conséquences économiques et financières ? Jean Bernard dès 1990 avait craint ces pressions des biotechnologies. Il écrivait alors dans un exercice anticipatoire de science-fiction : « Dès 2020 commence la deuxième période de cette évolution de la bioéthique au XXI^e siècle. Une des périodes les plus sombres de l'histoire de l'humanité... Elle va pendant quarante ans, de 2020 à 2060, connaître les conséquences dangereuses de l'alliance non contrôlée de l'or et de la biologie, du lucre et de la science. La biotechnologie avait pourtant bien commencé. Elle avait permis la préparation de vaccins, de médicaments. Elle s'écarte très vite de ses premiers objectifs... (gouvernée) vigoureusement (par) de puissantes sociétés multinationales...¹²».

10 <https://www.nouvelles-du-monde.com/marche-de-la-banque-de-cellules-souches-2021-circonstance-appropriée-blog-du-comte-de-clark/> . Acteurs-clés du marché mondial : CCBC, CBR, ViaCord, Esperite, Vcanbio, Boyalife, LifeCell, Crioestaminal, RMS Regrow, Cordlife, PBKM FamiCord, cells4life, Beikebiotech, StemCyte, Cryo-cell, Cellsafe Biotech, PacifiCord, Americord, Krio, Familycordcell, Stemade Stemade Biotech 11 MRU. Market Research Update, avril 2021, <https://www.marketresearchupdate.com/sample/185613>

12 Jean Bernard. De la biologie à l'éthique. Nouveaux pouvoirs de la science. Nouveaux devoirs de l'homme. Buchet/Chastel, Paris, 1990.

Car les risques ne sont pas minces. Ils avaient d'ailleurs été soulignés par le Conseil d'Etat et par le Comité Consultatif National d'éthique en 2018¹³. Est-on sûr de pouvoir empêcher la différenciation des cellules humaines introduites dans l'animal en cellules nerveuses ou en gamètes ? Peut-on prendre le risque que des parcelles de fonctions cognitives humaines soient transférées à un animal. Peut-on prendre le risque d'une différenciation de ces cellules souches humaines en cellules germinales ? Laissera-t-on naître ces animaux chimériques ? Devra-t-on les élever pendant une certaine durée ? Que se passera-t-il s'ils se reproduisaient ? Est-on sûr de maîtriser la possible contamination des cellules humaines par des virus de l'animal ? Est-on sûr de maîtriser les rejets des organes ainsi différenciés alors que la vascularisation de ces organes humains sera assurée par des vaisseaux animaux si bien que le greffon ne sera pas qu'humain mais sera aussi *volens nolens* une xénogreffe, ou tout au moins une humano-xénogreffe.

Ces risques n'auraient-ils pas justifié une plus grande prudence du législateur, une évaluation approfondie des enjeux éthiques sur des sujets dont les dimensions anthropologiques, philosophiques, civilisationnels, humains, sont majeurs. En 2018, le CCNE ne s'était pas prononcé pour l'interdiction des recherches sur des embryons animaux chimériques mais il avait néanmoins écrit

« Sans être interdite, la création d'embryons chimériques impliquant l'insertion dans un embryon animal de cellules souches pluripotentes... 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 »

On peut regretter que, sur un sujet aussi complexe, cet avis n'ait pas été suivi. On peut regretter l'absence de débats citoyens approfondis sur ce sujet. Ne court-on pas le risque d'une fracture entre l'anthropologie du Parlement et l'anthropologie du peuple ?

Ne serait-il pas sage d'anticiper les projets technoscientifiques à long terme pour réfléchir aux limites éthiques qu'il faudrait assigner aux biotechnologies en évitant de tenter loi après loi d'adapter l'éthique aux exigences des biotechnologies en utilisant des mots vagues comme « encadrement » ou « déclaration »... L'éthique devrait précéder et non pas suivre sauf à accepter qu'elle s'efface peu à peu pour laisser tout pouvoir aux technosciences et au monde des finances internationales. Comment comprendre que les précautions éthiques aient été limitées au minimum, à savoir une déclaration à l'Agence de biomédecine sous prétexte qu'il s'agit d'embryons animaux « humanisés et non pas d'embryons humains « animalisés ».

Ne croyons pas que les craintes exprimées déjà par Jean Bernard, soient infondées. Déjà en 2015, Steven Pinker, professeur de psychologie à l'université de Harvard, sur le web du Boston Globe¹⁴, dénonçait dans un article retentissant le frein que la bioéthique peut constituer pour la recherche. Le message adressé par l'auteur à l'éthique tenait en peu de mots : « *Get out of the way* » ! C'est-à-dire « Sors de la route » ou encore « Libère le chemin » ! Ce

13 Comité Consultatif national d'éthique. Avis 129. Contribution du CCNE à la révision de la loi de bioéthique. 18 septembre 2018.

14 Steven Pinker, « The moral imperative for bioethics », *BostonGlobe.com*, 1 août 2015, <https://www.bostonglobe.com/opinion/2015/07/31/the-moral-imperative-for-bioethics/JmEkoyzITAu9oQV76JrK9N/story.html>.

chemin, est bien sûr, celui des progrès des sciences et techniques de la vie et de la santé que la bioéthique est accusée d'entraver et de ralentir. En amalgamant des réalités historiques et des scénarios de science-fiction, l'auteur visait à discréditer la bioéthique en considérant que la vraie garantie contre tout débordement est donnée par le consentement des malades et de ceux qui acceptent des recherches. Et parmi les progrès qui le faisaient rêver, il écrivait : « Dix neuf ans après Dolly¹⁵ nous sommes prêts de voir des parents implantant des gènes pour développer les talents musicaux, athlétiques ou intellectuels de leurs futurs enfants.... ».

Et c'est alors que l'on peut retrouver la question fondamentale posée par le CCNE en amont des Etats généraux de la bioéthique en 2018 : « Quel monde voulons-nous pour demain » ?

15 La première brebis clonée.