

La recherche sur les cellules souches embryonnaires

Jacques TESTART

In *La liberté de la personne sur son corps*, collectif sous la direction de Petr Muzny, 13-20, ed. Dalloz, 2010

Depuis que la fécondation externe a permis l'accès à l'être humain dès sa conception, des praticiens ont exigé le droit de réaliser des recherches sur l'embryon. Ces demandes ont avancé des objectifs variés depuis un quart de siècle, tous prétendument urgents pour la connaissance ou pour la clinique médicale. Dès les années 1980, les premières recherches annonçaient un but scientifique : il s'agissait alors de mieux connaître le fonctionnement cellulaire à l'œuvre dans le début du développement, en laissant croire que notre espèce échapperait aux lois de l'embryologie, pourtant communes à tous les mammifères à ces stades précoces, et encore mal connues chez la souris, animal de référence. Les Britanniques furent les premiers à autoriser la recherche sur l'embryon, dès 1990, alors qu'elle est toujours interdite en principe dans l'hexagone vingt ans plus tard, et ils furent bientôt suivis par d'autres pays européens (Belgique, Espagne, Suède). Il faut ici remarquer que, malgré la position d'excellence en embryologie des Britanniques depuis toujours, et leur rôle de leaders mondiaux dans les technologies dérivées comme la fécondation *in vitro* (FIV), le clonage ou le diagnostic préimplantatoire (DPI), la licence, qui fut accordée aux chercheurs, ne conduisit à aucun résultat significatif pour la science ou la médecine. Ce fait est d'autant plus notable que la réglementation britannique va jusqu'à permettre de concevoir des embryons pour des fins de recherche plutôt que seulement autoriser l'usage scientifique d'embryons abandonnés dans les laboratoires de FIV. Plus sévères, les premières lois françaises de bioéthique (1994) ne toléraient que des *études* non destructrices et même non préjudiciables sur l'embryon humain et seulement si un avantage direct pouvait être escompté, tel que susceptible d'augmenter la probabilité d'implantation de cet embryon ou d'améliorer les techniques utilisées pour l'assistance médicale à la procréation (AMP). Outre que les praticiens sont incapables d'augmenter les chances de procréation seulement en observant l'embryon, de telles *études* recouvrent le quotidien des faits consignés dans le cahier de laboratoire (aspect de l'embryon, conditions de culture, protocoles...). Il reste que, globalement, les données recueillies par l'expérience permettent d'affiner les protocoles mais il n'était pas nécessaire d'être ainsi autorisé par la loi pour respecter les bonnes pratiques professionnelles !

Il y a une dizaine d'années, les chercheurs avancèrent une nouvelle stratégie de recherche : il ne s'agissait plus de travailler « sur » mais « avec » l'embryon humain, c'est à dire en utilisant des cellules embryonnaires. La nuance est importante car, outre qu'il serait théoriquement possible d'obtenir ces cellules sans sacrifier l'embryon, la finalité des recherches s'éloigne clairement d'un projet cognitif pour viser des usages médicaux ou industriels. Déjà, le « clonage thérapeutique » prétendait pouvoir réaliser des greffes autologues en introduisant le matériel génétique du patient dans des cellules embryonnaires. Mais les potentialités offertes par les cellules souches embryonnaires ont ouvert un nouveau boulevard à la recherche, surtout dans le but de réaliser des greffes cellulaires à fins thérapeutiques et dans celui de fournir à l'industrie pharmaceutique un matériel exceptionnel, par exemple pour tester l'activité de certaines molécules sur ces cellules à multiplication très

rapide. Pourtant, dans la même période, on reconnaissait que des cellules souches non embryonnaires présentaient aussi un pouvoir de différenciation potentiellement thérapeutique, telles certaines cellules de la moelle osseuse ou du cordon ombilical. Et, en 2006, le Japonais S. Yamanaka¹ fit une découverte parmi les plus importantes de la biologie contemporaine : des cellules banales comme celles de la peau pouvaient, grâce à un traitement approprié, recouvrer des caractéristiques de cellules souches. Ce résultat, obtenu chez la souris, fut rapidement confirmé chez l'homme par la même équipe² et par un groupe américain³. Ces cellules, dites iPS (pour *induced pluripotent stem cells*), sont déjà impliquées dans des protocoles médicaux et des spécialistes les jugent au moins aussi prometteuses que les cellules embryonnaires. L'emploi de ces cellules ne posant aucun problème d'éthique, des interrogations surgissent quand à la nécessité de poursuivre les recherches sur les cellules embryonnaires avant d'avoir mieux exploré le potentiel des cellules iPS.

Dans de nombreux pays des traitements impliquant des cellules souches d'adulte ou de cordon ombilical ont conduit à l'amélioration, au moins temporaire, de l'état des patients, et il faut rappeler que la greffe de moelle osseuse (contenant des cellules souches sanguines) était utilisée partout avec bénéfice bien avant l'engouement relativement récent pour les cellules souches. Pourtant, aux États-Unis, le premier essai de thérapie cellulaire utilisant des cellules souches embryonnaires a été autorisé en 2009, par la FDA, au bénéfice de la société Geron. Il s'agissait de réduire des lésions de la moelle épinière, mais des effets indésirables étant constatés chez les patients, cette autorisation a été interrompue et des travaux chez le rat ont été entrepris.

Les législations varient largement entre pays permissifs (au premier chef, la Grande-Bretagne), ceux posant une interdiction (Allemagne, Pologne, Norvège) ou encore le cas étatsunien où, au moins jusqu'en mars 2009, les recherches étaient interdites sur les crédits publics. En France, exception mondiale, le régime actuel (loi de 2004) interdit la recherche sur l'embryon humain mais, « par dérogation et pour une durée limitée à cinq ans, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires », sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine (ABM). Sept conditions sont énumérées par la loi pour autoriser ces recherches, dont au moins deux prêtent à controverses : ces recherches sont supposées permettre des progrès thérapeutiques majeurs ou un bénéfice pour l'embryon, d'une part ; elles sont impossibles à réaliser par des méthodes alternatives d'efficacité comparable, d'autre part. Les autres conditions concernent la pertinence du projet (telle que jugée par l'ABM), l'origine de l'embryon (conçu *in vitro*), son exclusion du projet parental, l'information donnée au couple sur les autres possibilités (accueil, arrêt de conservation) et l'interdiction du transfert des embryons à l'issue de la recherche. Dans un récent bilan⁴ l'ABM indique que de 2004 à 2009, 48 protocoles de recherche ont été autorisés dont 37 concernent les cellules embryonnaires (les autres concernant l'embryon *in toto*). Ces protocoles ont porté sur 19 lignées cellulaires créées en France et aussi sur des lignées

1. K. Takahashi et S. Yamanaka, « Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblasts cultures by defined factors », *Cell*, 25 August 2006, vol. 126, n° 4, p. 663-676.

2. K. Takahashi, K. Tanabe *and al.*, « Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors », *Cell*, 2007, 131 : 861-872

3. J. Thomson *and al.*, « Induced pluripotent stem cells lines derived from human somatic cells », *Science*, 2007, 318 : 1917-1920.

4. ABM, Contribution du conseil d'orientation aux débats préparatoires à la révision des lois de bioéthique, 20 juin 2008.

importées. Le Conseil d'État a constaté que la « quasi-totalité des projets de recherche ont été autorisés » et en a déduit que « les critères figurant dans la loi française ne sont pas un obstacle à la recherche... ». Si les recherches menées sur l'embryon entier étaient depuis longtemps l'objet d'interrogations⁵, elles ont été éclipsées en nombre et en gravité supposée par celles menées sur les cellules embryonnaires, mais bien des problèmes demeurent.

Plusieurs questions scientifiques et éthiques sont ainsi posées dans le cadre des débats pour la révision des lois de bioéthique.

1.- Commençons par une question fondamentale mais toujours escamotée : toute recherche menée dans l'espèce humaine ne devrait-elle pas être précédée de travaux chez l'animal afin d'en montrer la pertinence et la faisabilité ? C'est un fait que la recherche médicale s'embarrasse de moins en moins du pré-requis animal et que la nature « hors statut » de l'embryon est propice à son usage expérimental. Pourtant, à ces stades très précoces du développement, il semble bien que les lois de l'embryologie et de la différenciation soient universelles, et que les particularités de chaque espèce ne fassent pas obstacle à la compréhension des phénomènes. Comment prétendre que le recours à un modèle animal ne constituerait pas une « méthode alternative d'efficacité comparable » telle que prévue par la loi, ou même une condition préalable obligatoire avant de s'emparer de l'embryon humain ? Outre les bons usages de l'éthique médicale recommandés depuis la Seconde Guerre mondiale, et récemment rappelés par l'Académie de médecine (14 déc. 2009) la recherche chez l'animal est susceptible, par le nombre et la qualité des sujets d'étude, de produire des résultats véritablement scientifiques. Mais, comme je l'avais montré il y a vingt ans⁶, l'expérimentation animale est plus coûteuse et moins gratifiante que l'expérimentation humaine. En outre, elle impose des délais de réalisation avant démonstration chez l'homme qui semblent insupportables à ceux qui revendiquent une position forte dans la compétition internationale... Peut-être est-ce la raison de l'apparition revendiquée par certains d'un modèle *d'embryon sous-humain* qui permettrait de contourner la pénurie d'embryons humains en recueillant du matériel expérimental de diverses origines humaines : soit à partir de fœtus anencéphales (sans cerveau donc *anhumains*), soit avec des embryons clonés (qui ne seraient pas de « véritables » embryons selon Henri Atlan), ou encore grâce à ces embryons étrangers dont les lois françaises et allemandes permettent l'importation afin, comme par retour à l'esclavage, de compenser l'indisponibilité des embryons nationaux.

2.- Autre question déjà évoquée plus haut : pourquoi mener d'urgence des travaux sur les cellules embryonnaires si les cellules issues d'adultes peuvent suffire ? Les chercheurs qui veulent s'appropriier les embryons humains répondent qu'il faut mener tous ces développements de front puisqu'on ignore encore l'efficacité thérapeutique de ces différents types cellulaires. Cette réponse correspond à une fuite en avant plus qu'à une attitude responsable et, en considérant tous ces matériaux biologiques comme équivalents, elle fait fi du respect minimal que nous devons aux êtres appartenant à notre espèce. Comment jugera-t-on plus tard ces expérimentations humaines s'il devait apparaître qu'elles furent inutiles ? Car on ne peut confondre le recours à l'embryon humain au bénéfice de l'espèce, lequel pourrait être légitime, avec son sacrifice « pour voir »... L'empressement pour mener ces travaux est justifié par Marc Peschanski, leader français en ce domaine, par ce constat : « nous avons sept années de retard sur les États-Unis ! »... laissant croire que la contribution française serait

5. J. Testart, « Recherches sur l'embryon humain : À justifier et à encadrer », *Le Quotidien du Médecin*, 3 avr. 2000, p. 31-34, disponible sur le site : <http://jacques.testart.free.fr/index.php?post/texte570>

6. J. Testart, « À la recherche du cobaye idéal », *Le Monde diplomatique*, juil. 1990, disponible sur le site : <http://jacques.testart.free.fr/pdf/texte308.pdf>

décisive pour le progrès médical... Le même chercheur explique aussi que c'est grâce aux travaux sur les cellules embryonnaires que l'équipe de Yamanaka a découvert les facteurs de transcription nécessaire pour transformer des fibroblastes en cellules iPS⁷. Cette affirmation semble avoir impressionné les membres de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPCEST) ou ceux du Conseil d'État lors des auditions récentes, ou encore l'ABM puisque toutes ces structures souhaitent soutenir « la recherche sur tous les fronts simultanément ». Pourtant c'est avec des cellules d'embryons de souris que Yamanaka a réalisé cette avancée en 2006... Ce qui n'empêche pas le Conseil d'État de conclure, inspiré aussi par Philippe Menasché, clinicien fortement impliqué : « Sans les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, celles très prometteuses sur les cellules iPS n'auraient pas été possibles » et donc que « les recherches sur les cellules souches se fertilisent mutuellement... »⁸. C'est aussi le sens de l'« Avis citoyen du forum de Marseille » dans le cadre des États généraux de la bioéthique. À l'issue d'une procédure non exempte de critiques⁹ où le clinicien précité a pu exercer de fortes pressions sur le panel de citoyens, cet avis rendu public le 1^{er} juillet 2009 stipule : « Nous souhaitons que soit conservé un équilibre entre ces différents types de recherche sur les cellules, c'est-à-dire qu'aucune ne soit privilégiée au détriment de tous les autres »¹⁰.

3.- Quand la loi accepte de déroger à l'interdiction des recherches sur l'embryon ou les cellules embryonnaires à condition que ces recherches permettent des progrès thérapeutiques majeurs, elle cautionne les développements liés à toute autorisation que l'ABM pourrait donner au nom de tels progrès. Or, les conséquences éthiques d'un projet sont ailleurs que dans sa « pertinence scientifique », prérogative de l'ABM. Par exemple, une équipe australienne a montré¹¹ qu'il serait possible d'évaluer, à partir d'une seule cellule analysée selon des critères métaboliques (et pas seulement génétiques), les chances de développement de chaque embryon conçu *in vitro*, permettant ainsi le transfert *in utero* d'un seul embryon sans réduire les chances de grossesse, mais en supprimant les problématiques grossesses multiples. Cependant, cette mise en pratique correspondrait logiquement à la systématisation du diagnostic préimplantatoire pour tous les embryons de tous les couples, afin d'établir leur viabilité, c'est-à-dire à une extension démesurée des indications de ce diagnostic qu'on prétend, par ailleurs, réglementer. Ainsi, toute recherche sur l'embryon dont le but serait de rationaliser les critères d'évaluation de la « qualité embryonnaire » mérite bien sûr l'agrément de l'ABM, mais en même temps la vigilance des autorités d'éthique... lesquelles ne sont plus concernées. C'est pourquoi la relative mise en sommeil du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) au profit de l'ABM, et surtout la délégation de pouvoir à des structures essentiellement professionnelles, peut apparaître comme une démission du législateur, ou comme une confiance non critique envers des leaders technologiques qui sont souvent aussi parties prenantes. Le législateur devrait être attentif aux conséquences possibles des recherches plutôt qu'admettre que la pertinence scientifique suffirait pour les qualifier car,

7. M. Pechanski, in OPCEST ref 17, p. 211.

8. CE, *La révision des lois de bioéthique*, La Documentation française, mai 2009.

9. J. Testart, Les États généraux de la bioéthique : un leurre démocratique ? », *Alternative santé*, oct. 2009, disponible sur le site : <http://jacques.testart.free.fr/index.php?post/texte835>

10. États généraux de la bioéthique, 2, Annexes, 1^{er} juill. 2009, p. 125.

11. G. Jones *and al.*, « Novel strategy with potential to identify developmentally competent IVF blasrocysts », *Human Reprod* 23, 1748-1759, 2008.

comme le dit un rapport du CCNE¹² « les questions de bioéthique ne sont pas seulement des questions scientifiques ou techniques ».

4.- Pourquoi un tel lobbying en faveur de la recherche sur l'embryon et ses cellules souches ?

Outre que les cellules embryonnaires n'ont encore jamais guéri un malade, leur instabilité chromosomique et leur propension à la tumorigénèse font problème. S'ajoutant au malaise éthique que provoque leur origine, et à leur absence apparente d'avantages par rapport à d'autres cellules souches, il est alors surprenant qu'elles occupent une large place dans les débats, au lieu de rester seulement l'objet de recherches approfondies chez l'animal. On peut y voir la croyance d'industriels dans un nouvel Eldorado comme le remarque une thèse récente : « L'industrie pharmaceutique, traversant actuellement une crise de la recherche, se voit contrainte de renouveler profondément ses axes de développement [...] certains scientifiques, soutenus par quelques laboratoires pharmaceutiques espérant mettre à profit le fruit de leurs découvertes, cherchent à poursuivre leurs travaux sur les cellules souches embryonnaires humaines, et tentent d'influencer les différentes législations gouvernementales »¹³. Cet engouement est étrange puisque l'industrie pharmaceutique pourrait tout aussi bien tester ses molécules sur des lignées obtenues à partir de cellules iPS de malades ou de personnes saines.

La question est alors de savoir si les industriels poussent les chercheurs, comme le suggère cette thèse, ou si c'est l'inverse... Il apparaît que 83 % des professionnels de l'AMP souhaitent que la recherche sur les embryons surnuméraires soit définitivement autorisée, nombreux étant ceux qui revendiquent la création d'embryons aux seules fins de recherche¹⁴. À noter que l'immense majorité des praticiens de l'AMP ne réalisent pas de recherches mais qu'ils détiennent un monopole de fait sur la production d'embryons, lesquels sont demandés par des chercheurs. L'éventualité de créer des embryons cobayes, comme dans d'autres pays européens, est aussi argumentée par l'ABM¹⁵ suite à la qualité supposée insuffisante des embryons cryoconservés, ce qui nuirait à la « compréhension de la physiologie du développement embryonnaire », comme si cette compréhension n'était pas celle de mécanismes fondamentaux et donc à rechercher sur l'embryon animal.

Comme je le suggérais récemment, « des motivations non exprimées se substituent ou s'ajoutent aux arguments à prétention scientifique des conquistadores de l'embryon humain. Peut-être est-ce le mythe de la fontaine de jouvence qui leur fait privilégier le plus jeune des matériaux biologiques ? Ou est-ce parce qu'ils ne supportent pas que l'embryon se trouve encore légalement préservé de « la recherche », laquelle peut cependant concerner tous les autres stades de l'humain, du fœtus jusqu'au cadavre ? La pulsion d'accaparement du plus petit de notre espèce pourrait ainsi relever d'une exigence de consommation cannibale... »¹⁶.

Les travaux de la mission parlementaire pour la révision des lois de bioéthique se sont achevés le 15 décembre 2009 par l'intervention de la ministre de la Santé. Roseline Bachelot a déclaré à propos de la recherche sur l'embryon : « Mon intention est de proposer la

12 . Comité consultatif national d'éthique. Avis 105 : Questionnements pour les États-Généraux de la bioéthique, 9 oct. 2008.

13 . A-C Berthelot, « les interactions de l'industrie pharmaceutique et des gouvernements autour des cellules souches humaines », Thèse ESCP- Europe, mai 2009.

¹⁴ . Journée d'experts de l'AMP sur la révision de la loi, 1^{er} oct. 2008.

15. V. supra, note 4.

16 . J. Testart, « Cannibales et marchands à la recherche de l'embryon », *Libération*, 27 avr. 2009, disponible sur le site : <http://jacques.testart.free.fr/index.php?post/texte818>

suppression du moratoire tout en maintenant le schéma actuel d'interdiction assorti de dérogations » ceci « afin de ne pas pénaliser la recherche... ». Au contraire le Conseil d'État préconise un « régime permanent d'autorisation avec des conditions strictes » par souci de cohérence (une dérogation ne pouvant pas être permanente) et aussi parce que cette instance estime que si 95 % des projets sont acceptés par l'ABM, c'est qu'ils sont « prometteurs »... Cette proposition rejoint celle de l'OPCEST, justifiée entre autre par la compétition internationale : « La France est absente de cette compétition car le principe dérogatoire ne permet pas aux industriels et aux sociétés de capital-risque d'avoir la visibilité nécessaire à des investissements importants... »¹⁷.

Décidément, au nom de « la recherche » sacralisée ou de l'économie triomphante, la bioéthique a bien du mal à rester dans le camp de la morale, ou seulement du bon sens : pourquoi ne pas mener d'abord des recherches sur les cellules d'embryons animaux et sur les cellules souches d'adultes, animaux ou humains ? C'est vraisemblablement ce que proposerait une consultation réellement démocratique des populations, en France comme ailleurs¹⁸.

17 . OPCEST, Rapp. sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 relative à la bioéthique, 17 déc. 2008.

18 . J. Testart, « Démocratiser la bioéthique ? », *Les Annonces de la Seine*, mars 2009, suppl. 14, disponible sur le site : <http://jacques.testart.free.fr/index.php?post/texte813>