

Sommaire

PREMIÈRE PARTIE LES ENJEUX DE LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES	5
Michel Desnos, Philippe Menasché, Josy Reiffers	
Introduction	5
Vers une médecine régénérative ?	6
Origine des cellules souches	7
– Les cellules souches adultes	8
– Les cellules fœtales	10
– Les cellules embryonnaires	10
Intérêts potentiels du clonage non reproductif	13
– La recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires.	13
– La recherche pharmaceutique	14
– La compréhension du mécanisme des maladies génétiques.	14
– La médecine régénérative.	15
Intérêt économique et industriel	16
Réglementations.	19
– En France	19
– Dans les autres pays	21
Conclusion	23
Glossaire	24
Récapitulatif des recommandations	25
DEUXIÈME PARTIE SOMMES-NOUS DES « APPRENTIS SORCIERS » ?	27
Entretien avec Claude Huriet	
TROISIÈME PARTIE CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES, CLONAGE SCIENTIFIQUE : UNE NOUVELLE FRONTIÈRE POUR LA RECHERCHE	51
Interview de René Frydman	

PREMIÈRE PARTIE

LES ENJEUX DE LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES

Michel Desnos, Philippe Menasché, Josy Reiffers ¹

Introduction

5

Dans les derniers mois de l'année 2005, il a été démontré que les importantes avancées scientifiques de l'équipe sud-coréenne du professeur W.S. Hwang dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires étaient frauduleuses. Elles avaient pourtant été publiées dans les revues scientifiques les plus prestigieuses et on promettait au professeur Hwang le prochain prix Nobel de médecine. À en croire la plupart des scientifiques du monde entier, s'ouvrait pour la médecine et nombre de maladies aujourd'hui fréquentes, invalidantes ou mortelles, une nouvelle ère thérapeutique, à condition bien sûr que ces recherches puissent être poursuivies là où cela était techniquement, financièrement et réglementairement possible.

En France, où plusieurs bons laboratoires ont la capacité de faire ces recherches, beaucoup de voix se sont alors élevées pour que la législation très contraignante, voire paralysante soit revue « en urgence » de

1. Michel Desnos est professeur de médecine (cardiologie) à l'université René-Descartes Paris 5 et chef de service à l'hôpital européen Georges Pompidou (Assistance publique – Hôpitaux de Paris). Philippe Menasché est professeur de médecine (chirurgie cardiaque) à l'université René-Descartes Paris 5 et à l'hôpital européen Georges Pompidou (Assistance publique – Hôpitaux de Paris). Directeur de l'Unité Inserm U633 (thérapie cellulaire en pathologie cardio-vasculaire). Josy Reiffers est professeur de médecine (hématologie) à l'université Victor-Segalen Bordeaux 2 et directeur général de l'Institut Bergonié (Centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest).

façon à ce que notre pays ne prenne pas de retard scientifique et économique qui ne puisse ensuite être rattrapé.

On sait aujourd'hui que le professeur Hwang a inventé ses résultats. Faut-il pour autant abandonner la réflexion sur ce sujet qui a fait l'objet de débats très intenses au cours des dernières années ? Nous ne le pensons pas, car dans d'autres pays que le nôtre, les recherches se poursuivent, et même si l'équipe sud-coréenne n'a pu franchir les principaux obstacles scientifiques et techniques qui se posent, il n'est pas exclu que d'autres y arrivent. Nous pensons que la France doit participer à cette compétition car si la fraude de Hwang conduit à s'interroger sur les processus de validation des publications dans les revues de haut niveau international, elle ne remet nullement en cause l'intérêt scientifique de disposer de lignées de cellules souches dérivées à partir d'embryons humains clonés.

Au-delà des questions scientifiques, la recherche sur les cellules souches embryonnaires touche à nombre d'enjeux (économique, éthique, philosophique, juridique...) qui intéressent la société dans son ensemble. Il nous a semblé utile de faire ici, de manière synthétique, le point sur les différents aspects de ce débat qui reste d'actualité, d'autant que la révélation de la fraude de Hwang montre qu'il n'est pas encore trop tard.

Vers une médecine régénérative ?

La dernière décennie a vu l'émergence d'un nouveau concept thérapeutique dénommé **médecine régénérative**. Le principe en est le repeuplement d'un organe ou d'un tissu malade par des cellules « neuves » supposées restaurer sa fonction. La transfusion sanguine, maintenant très ancienne, participe de ce principe. Les greffes de moelle osseuse, pratiquées depuis plus de trente ans, relèvent de la même perspective. Le plus souvent, les cellules neuves sont produites à partir de cellules souches prélevées et transplantées grâce à différentes techniques regroupées sous les termes génériques d'ingénierie ou de thérapie cellulaire.

La régénération cellulaire existe à l'état naturel chez l'homme. Elle y est d'importance très variable suivant les organes ou les tissus : par exemple la peau, l'intestin et la moelle osseuse ont des capacités de régénération importantes pour renouveler leurs cellules dont la durée de vie est limitée ou très limitée (120 jours pour les globules rouges du sang) ; ce n'est pas le cas du cœur et du cerveau dont les cellules vivent beaucoup plus longtemps et ne sont renouvelées qu'à un rythme beaucoup plus lent. Cette autorégénération des organes et tissus se fait à partir de cellules « de réserve » appelées cellules souches. Très spécialisées chez l'adulte, ces cellules sont devenues spécifiques du tissu dans lequel elles résident et ne donneront naissance qu'aux cellules de ce tissu. À ce titre, elles s'opposent aux cellules souches embryonnaires que caractérise la double capacité de s'autorenouveler (donner naissance à des cellules souches identiques) de façon infinie et de se différencier pour produire plus de 200 types cellulaires actuellement connus chez l'homme et aussi différents que ceux du cerveau, du muscle, du foie, du sang... L'autorenouvellement et la pluripotence sont deux caractéristiques majeures de ces cellules souches embryonnaires (voir définitions dans le glossaire : totipotence, pluripotence, multipotence).

Origine des cellules souches

Les cellules souches existent bien sûr chez l'embryon, puis chez le fœtus, elles persistent aussi chez l'adulte, où elles ont donc des potentialités plus réduites. Dans un objectif thérapeutique de régénération, les cellules souches peuvent être amenées à produire des cellules « neuves » de deux façons différentes :

– soit endogène, c'est-à-dire par mobilisation de cellules souches adultes sous l'action de différentes stimulations. Cette approche consiste à augmenter les capacités régénératives intrinsèques du corps humain à partir de « niches » de cellules souches adultes dont on sait qu'elles existent même si elles sont d'importance variable selon les organes. L'utilisation thérapeutique des capacités régénératives de telles

cellules souches mobilisées reste à ce jour très incertaine. Elle nécessite, en effet, une connaissance précise des signaux susceptibles de déclencher le recrutement de ces cellules et une maîtrise de leurs processus de croissance permettant notamment d'éviter un éventuel développement anarchique de type tumoral. Le contrôle de ces phénomènes reste aujourd'hui trop incertain pour qu'on puisse envisager, à court terme, des applications thérapeutiques à grande échelle. Sur ce sujet comme sur d'autres, les recherches doivent être poursuivies ;

– soit exogène, par apport extérieur (transfusion ou transplantation) de cellules souches, qu'elles proviennent ou non du patient. Par leur capacité totale ou partielle de différenciation, ces cellules exogènes peuvent théoriquement acquérir les caractéristiques des cellules qu'elles sont supposées remplacer, à condition d'être implantées dans un environnement favorable et d'avoir été préalablement manipulées de façon à produire le type de cellules désirées. À ce jour, cette capacité de différenciation semble différente selon qu'il s'agit de cellules souches adultes, fœtales ou embryonnaires.

Les cellules souches adultes

Des cellules souches adultes existent probablement dans tous les tissus ou organes de l'être humain. Certaines ont été testées dans des essais thérapeutiques, notamment celles du muscle squelettique et de la moelle osseuse (ou du cordon ombilical), qui sont les plus faciles à obtenir et avec lesquelles il est possible d'avoir recours aux propres cellules du patient afin d'éviter tout rejet. Ces essais ont principalement concerné l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou les accidents vasculaires cérébraux. Dans tous ces cas, il s'agissait d'apporter des cellules musculaires (myocytes) ou cérébrales (neurones) neuves pour réparer le tissu (myocarde ou cerveau) endommagé. Auparavant des études animales avaient établi la capacité de ces cellules à régénérer le tissu lésé.

Ces travaux ont le plus souvent utilisé des cellules autologues (prélevées chez le patient). Dans d'autres situations, les essais ont été faits à partir de cellules allogéniques (prélevées chez un autre sujet),

notamment pour des patients souffrant de diabète insulino-dépendant et traités par des cellules pancréatiques de sujets en état de mort cérébrale.

Sans préjuger des résultats encore préliminaires de ces essais cliniques, on peut considérer que l'efficacité des cellules souches adultes sera incomplète car leur potentialité limitée ne devrait pas permettre leur transformation véritable et surtout définitive vers le type cellulaire caractéristique du tissu lésé. À titre d'exemple, des cellules souches adultes prélevées dans un muscle et greffées dans une zone morte du cœur à la suite d'un infarctus du myocarde semblent avoir un effet bénéfique sur la contraction du cœur, mais ne se transforment pas en cellules ayant toutes les propriétés des cellules cardiaques normales.

Les capacités de « transformation » ou de « différenciation » des cellules souches adultes semblent donc plus restreintes qu'on l'avait espéré. Leurs capacités d'autorenouvellement semblent également réduites et sans doute moins importantes que celles des cellules souches embryonnaires. À ces inconvénients biologiques, s'en ajoute un autre d'ordre technique : la plupart d'entre elles sont difficiles à obtenir et à isoler. Si certaines sont aisément accessibles, comme les cellules souches hématopoïétiques (extraites de la moelle osseuse, du cordon ombilical ou du sang), d'autres ne peuvent être prélevées que sur des donneurs volontaires vivants ou en état de mort cérébrale. Ce dernier cas se rencontre dans le traitement du diabète : les cellules produisant de l'insuline sont issues de pancréas prélevés chez des donneurs en coma dépassé. Cette collecte implique la maîtrise d'une logistique compliquée : approvisionnement des tissus, multiplicité des contrôles (notamment pour vérifier l'absence d'infection), préparation « personnalisée » des cellules conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques. Pour des raisons pratiques et économiques, il est peu réaliste d'envisager l'utilisation de ces procédures à grande échelle, d'autant qu'il s'agit de cellules étrangères (« allogéniques ») qui peuvent faire l'objet d'un rejet par le système immunitaire du receveur malade.

Les cellules fœtales

Déjà bien engagées dans une voie de différenciation donnée, elles ont une capacité de prolifération qui se situe à mi-chemin entre celle des cellules embryonnaires et des cellules adultes. Leur intérêt thérapeutique vient de travaux expérimentaux ayant montré qu'une fois implantées dans un tissu, elles peuvent y poursuivre leur processus naturel de maturation et par conséquent devenir les cellules adultes qu'elles sont supposées remplacer. L'exemple le plus démonstratif a été fourni par la maladie de Parkinson que caractérise le défaut de production par certaines cellules cérébrales d'une substance chimique particulière, la dopamine. Transplantées dans une zone précise du cerveau, des cellules cérébrales fœtales sont capables de devenir fonctionnelles, c'est-à-dire productrices de dopamine et d'améliorer partiellement l'état des patients. Cependant, les résultats obtenus à ce jour restent inconstants et surtout les cellules fœtales posent de nombreux problèmes (d'éthique, de disponibilité, de fragilité lors des manipulations entre prélèvement et greffe, d'immunogénicité) qui rendent assez théorique leur utilisation thérapeutique à large échelle. Toutefois, une étude clinique visant à greffer des cellules souches cérébrales fœtales chez des enfants atteints d'une maladie neurologique rare et gravissime (maladie de Batten) vient d'être autorisée aux États-Unis par la *Food and Drug Administration*.

Les cellules embryonnaires

La pluripotence et la capacité proliférative nécessaires pour que des cellules « exogènes » puissent véritablement régénérer un tissu malade semblent être l'apanage des cellules souches embryonnaires. Dans un objectif thérapeutique, on pourrait théoriquement utiliser des cellules souches embryonnaires d'origine animale (xénogreffes), mais cela ne paraît guère praticable compte tenu des risques de rejet et d'éventuelles contaminations infectieuses, sans parler des problèmes éthiques que cela pourrait poser. On est donc conduit à privilégier le recours aux cellules souches embryonnaires humaines.

Elles ont elles-mêmes deux origines possibles. La première est la création de lignées cellulaires à partir d'ovules fécondés surnuméraires conçus dans le cadre de **fécondation *in vitro***. La transplantation de cellules issues de telles lignées dérivées d'embryons surnuméraires est conceptuellement attractive, car ces cellules « étrangères » semblent douées d'une spécificité immunologique qui favoriserait leur tolérance par l'organisme receveur. Cependant, le risque de rejet ne peut être exclu, ce qui risque d'en limiter l'efficacité sauf à traiter les patients par des médicaments immunosuppresseurs (dont la transplantation d'organes a mis en évidence les risques infectieux et cancérigène) ou à créer des banques de cellules correspondant à des lignées immunologiquement diverses et permettant, le moment venu, d'apparier au mieux donneur et receveur. De plus, les problèmes techniques à résoudre pour permettre l'utilisation de telles cellules souches embryonnaires issues de lignées sont nombreux. Cinq, au moins, sont incontournables :

- définir des milieux de culture qui soient totalement synthétiques, c'est-à-dire dépourvus de produits d'origine animale susceptibles d'être à l'origine de contaminations ;

- développer des procédés d'amplification pour obtenir de très grands nombres de cellules (plusieurs centaines de millions sont sans doute nécessaires chez un patient donné pour avoir un effet thérapeutique), tout en leur conservant leur état indifférencié, multipotent ;

- identifier les « recettes » qui permettent de les orienter ensuite dans la direction voulue (cellules cardiaques, cérébrales, pancréatiques...) et mettre au point les outils qui élimineront les cellules restées indifférenciées, dont on craint qu'elles puissent favoriser un développement tumoral après implantation ;

- industrialiser l'ensemble de ces procédures pour les rendre compatibles avec les réglementations européenne et nord-américaine qui imposent des procédures strictes de production, traçabilité, validation du produit terminal ;

- optimiser les techniques d'administration des cellules au patient, qu'elles soient chirurgicales ou moins invasives (cathéters, assistance robotisée).

À ces problèmes, des solutions plus ou moins satisfaisantes ont déjà été apportées par des équipes universitaires et des petites sociétés de biotechnologie, mais les grands groupes pharmaceutiques restent pour l'instant dans une position d'observation attentive. Le nombre et la complexité des défis technologiques font qu'il reste encore une place pour que les structures académiques et les sociétés de biotechnologie de notre pays puissent apporter leur contribution. Depuis quelques semaines, la législation française permet ces recherches à partir d'embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental et dans un cadre réglementaire extrêmement strict ; cela représenterait plusieurs milliers d'embryons en France.

La seconde source de cellules souches embryonnaires serait la création de lignées cellulaires « personnalisées » à partir d'ovocytes énucléés dans lesquels a été transféré (ou transposé) le noyau (c'est-à-dire le patrimoine génétique) d'une cellule somatique adulte du sujet supposé bénéficier de ces cellules souches. Pour créer ces lignées « personnalisées », on utilise la technique du transfert nucléaire (ou de transposition du noyau) qui est bien maîtrisée chez l'animal. S'il ne s'agit d'utiliser cette technique que pour créer des lignées à des fins de recherche, on parle de **clonage scientifique**. S'il s'agissait d'utiliser les lignées ainsi créées (ou des cellules qui en sont issues) pour les greffer à un malade, il s'agirait alors de **clonage thérapeutique**. Le clonage thérapeutique serait donc fait dans un but de régénération tissulaire. Les cellules souches embryonnaires utilisées dans un but de clonage thérapeutique auraient l'avantage d'être immunologiquement compatibles avec le patient pour lequel elles seraient utilisées puisque c'est le noyau du propre patient qui aurait été utilisé pour les fabriquer ¹.

1. NB : la compatibilité immunologique de ces cellules clonées ne serait peut être pas parfaite, car l'ovule même énucléé contient encore de l'information génétique. En effet, le patrimoine génétique est contenu essentiellement dans le noyau de la cellule, mais aussi pour une petite part dans d'autres petites structures intracellulaires (les mitochondries), qui persistent après énucléation de l'ovule. Ainsi la totalité de l'information génétique serait la même uniquement si la patiente était une femme en âge de procréer, et que les lignées cellulaires étaient produites à partir d'un de ses ovules énucléés et d'un noyau d'une de ses cellules adultes. Il est toutefois admis que l'ADN mitochondrial est sans doute peu immunogène et que le clonage permettrait une compatibilité immunologique donneur-receveur suffisante pour dispenser d'un traitement immunosuppresseur complémentaire.

Si on veut éviter les problèmes de rejet, le recours au clonage thérapeutique serait donc théoriquement bien meilleur que l'utilisation de cellules issues de lignées créées à partir d'embryons surnuméraires. Toutefois cette technique, bien décrite chez l'animal, n'a jamais été reproduite chez l'homme. L'équipe sud-coréenne de Hwang avait fait sa réputation en proclamant qu'elle la maîtrisait. On sait aujourd'hui que ce n'est pas vrai, mais il est probable que d'autres y arriveront, la seule difficulté étant d'en déterminer la date. On notera par ailleurs que, dans le cadre de leur pluripotence, les cellules souches embryonnaires étant capables de donner naissance aux cellules sexuelles, il y a là une source possible et potentiellement illimitée d'ovocytes qui résoudrait les problèmes techniques et éthiques liés à leur disponibilité.

C'est également pour contourner certains problèmes éthiques qu'il a récemment été proposé d'obtenir des cellules embryonnaires soit par prélèvement (biopsie) d'une cellule embryonnaire précoce (blastomère) dans le cadre de la fécondation *in vitro*, soit par modification génétique empêchant la nidation. Ceci ne sera pas développé ici, rien ne permettant de dire aujourd'hui qu'il s'agit de techniques fiables et reproductibles.

Intérêts potentiels du clonage non reproductif

L'utilisation des cellules souches embryonnaires dérivées par clonage pourrait s'envisager d'abord en recherche (clonage scientifique), puis en thérapeutique (clonage thérapeutique) dans au moins quatre directions.

La recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires

L'analyse, au cours du développement, des transformations que subissent les cellules souches clonées devrait compléter les informations

déjà fournies par l'étude des lignées issues d'ovocytes surnuméraires. Plus particulièrement, une meilleure connaissance des mécanismes de la spécialisation de ces cellules vers un type donné (cardiaque, cérébral, musculaire...) fournirait des renseignements précieux pour la mise au point des techniques de culture et de différenciation utilisables dans une optique thérapeutique ultérieure.

La recherche pharmaceutique

Le recours à des lignées de cellules souches embryonnaires « personnalisées » issues de sujets porteurs d'une pathologie donnée pourrait s'avérer utile pour étudier la toxicité et les mécanismes d'action de médicaments en cours de développement et limiter ainsi l'utilisation de modèles animaux dont la pertinence clinique est limitée. Les cellules souches embryonnaires ont été déjà utilisées pour étudier les effets de drogues susceptibles de provoquer des anomalies du développement fœtal et c'est dans ce cadre qu'ont pu, par exemple, être caractérisés les mécanismes de la toxicité de la thalidomide. Ce criblage de molécules (ou d'agents physiques, par exemple les champs électromagnétiques) sur des cellules humaines devrait réduire les coûts et améliorer la pertinence clinique des résultats obtenus et, à ce double titre, est susceptible de profondément modifier l'approche de la recherche pharmaceutique.

La compréhension du mécanisme des maladies génétiques

L'étude des lignées de cellules souches embryonnaires clonées à partir du noyau d'une cellule prélevée chez un patient devrait permettre de mieux comprendre le développement de la maladie, par exemple la date d'apparition et le mécanisme d'une mutation génétique. Au-delà de cet aspect cognitif, ce type de recherche est également susceptible d'applications pratiques si on peut identifier des molécules pouvant agir sur la genèse des anomalies génétiques.

La médecine régénérative

On en a examiné plus haut les principes. C'est évidemment l'application la plus médiatisée et c'est pour cette application qu'il y aurait avantage à utiliser les cellules clonées de préférence à celles issues d'embryons surnuméraires. Sont ici particulièrement concernées : l'insuffisance cardiaque (environ 120 000 nouveaux cas par an en France, 1 à 2 % du budget de la santé), les affections neurodégénératives dont le vieillissement de la population ne fait qu'augmenter l'incidence (environ 150 000 nouveaux cas annuels de maladie d'Alzheimer dans notre pays), les lésions de la moelle épinière (notamment après traumatismes) et le diabète insulino-dépendant. Les trois premières affections ont en commun le caractère limité et palliatif des traitements actuels dès lors qu'il s'agit de formes graves, alors que dans le dernier cas, la dépendance de l'insuline crée une contrainte souvent mal tolérée, notamment chez les sujets jeunes. Chacun s'accorde à reconnaître la nécessité d'explorer des pistes thérapeutiques nouvelles au sein desquelles la régénération des tissus malades (cardiaque, cérébral, médullaire, pancréatique) par les cellules souches offre théoriquement de réelles possibilités que tendent aujourd'hui à valider les résultats obtenus sur des modèles animaux.

Deux points, toutefois, doivent être soulignés :

– il n'existe pas de preuve expérimentale formelle qu'un tel clonage permette un véritable bénéfice thérapeutique, mais le rationnel est suffisamment solide pour justifier que cette stratégie soit explorée, tout en se gardant d'effets d'annonce qui risqueraient de susciter dans le public des espoirs prématurés ; s'il est par ailleurs exact que l'utilisation thérapeutique à large échelle de cellules clonées se heurterait à des obstacles pratiques (disponibilité des ovocytes, complexité des procédures), ces difficultés ne sauraient constituer un alibi à une opposition à cette recherche ;

– même si les incertitudes qui entourent le potentiel thérapeutique des cellules souches imposent la plus grande prudence, il est néanmoins important de faciliter la recherche sur les cellules souches embryonnaires, ce qui n'empêche pas de poursuivre les recherches sur les cellules souches adultes.

Par ailleurs, même si l'on considère que le clonage restera une technique trop lourde pour devenir le traitement de maladies touchant des millions de patients, il sera peut-être nécessaire d'y recourir pour créer les lignées cellulaires stockées dans les banques mentionnées plus haut, afin de disposer de l'éventail le plus représentatif des caractéristiques immunologiques de la population et d'avoir les meilleures chances de fournir à un patient donné la lignée la plus compatible.

Intérêt économique et industriel

Il n'est nul besoin d'insister sur la place fragile de la France en matière de développement pharmaceutique et biotechnologique. Toutes les comparaisons internationales le montrent. La recherche sur les cellules souches adultes et embryonnaires offre une opportunité qu'il convient de saisir sans tarder, compte tenu des enjeux industriels (dépôts de brevets, créations d'entreprises et donc d'emplois) et de l'importance de la compétition internationale. Encore faut-il que cet axe de développement soit conçu comme un tout, englobant cellules souches adultes et cellules souches embryonnaires, dérivées de lignées ou créées par clonage. Cette globalisation de l'approche est un prérequis pour que la recherche, la valorisation et l'exploitation thérapeutique des cellules souches soient couronnées de succès. Il nous semble que la France possède encore suffisamment d'atouts pour participer efficacement à ces différentes phases :

- la qualité scientifique de ses équipes ; en matière de clonage animal, par exemple, l'expertise de l'Institut national de la recherche agronomique est reconnue à l'échelle internationale ;
- son expérience en matière de translation de la recherche vers les applications cliniques de la thérapie cellulaire ; la France est le pays où ont été réalisées avec succès certaines « premières mondiales » : première greffe de cellules hématopoïétiques amplifiées, première greffe de cellules souches musculaires squelettiques autologues dans le cœur et, dans la foulée de cette expérience initiale, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris copilote actuellement un grand essai international destiné à

évaluer l'efficacité de ces transplantations chez des patients insuffisants cardiaques ; des essais de thérapie cellulaire dans le diabète, l'infarctus du myocarde, la maladie de Huntington (maladie génétique neurologique invalidante et grave) et certains cancers hématologiques sont également en cours ;

– la compétence, la motivation et la créativité de sociétés françaises de biotechnologie qui ont la capacité d'être compétitives et s'impliqueront d'autant plus qu'un affichage politique clair en faveur de cette thématique les fera bénéficier des soutiens nécessaires ; en sens inverse, on peut concevoir que la légalisation « encadrée » du clonage scientifique en France pourrait éviter la fuite (ou favoriser le retour) de quelques cerveaux et surtout attirer vers notre pays des entreprises étrangères de ce secteur susceptibles d'être intéressées, compte tenu de la qualité reconnue de notre recherche clinique, par l'établissement de partenariats académiques et/ou industriels ; même si l'information est anecdotique, on peut mentionner que c'est une équipe française qui a été identifiée par l'une des sociétés étrangères les plus avancées dans ce domaine pour porter un projet d'utilisation des cellules souches embryonnaires jusqu'à sa phase clinique initiale ;

– l'existence des outils institutionnels d'encadrement de cette recherche, sur les plans réglementaire (Agence de la biomédecine), sécuritaire (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et financier (Agence nationale de la recherche) est également un atout qui manque à bien d'autres pays (dont la Corée du Sud).

La compétition sera rude vu l'importance des enjeux médicaux et surtout des retombées économiques potentielles. La recherche sur les cellules souches a déjà mobilisé dans de nombreux pays des moyens considérables. Aux États-Unis, la réticence de l'administration Bush à financer ce secteur a conduit à la multiplication des initiatives des États et des fondations privées. La médiatisation importante qui a entouré la proposition 71 de la Californie (3 milliards de dollars sur dix ans) ne doit pas occulter les efforts consentis en d'autres points du territoire américain : dans le Wisconsin (175 millions de dollars consacrés à un institut sur les cellules souches) et surtout sur la côte Est (Connecticut : 100 millions

de dollars sur dix ans ; État de New York : 100 millions de dollars accordés aux institutions de cet état pour la seule année dernière ; New Jersey – Pennsylvanie – Delaware : projet tripartite d'un financement d'un milliard de dollars). Aux États-Unis, l'une des difficultés prévisibles concerne la propriété intellectuelle, source possible de conflits dès lors que l'accès aux cellules souches embryonnaires humaines est contrôlé par le triumvirat qui possède les brevets clés (la Wisconsin Alumni Research Foundation, la société Geron et le National Institute of Health) que l'Office européen des brevets a toutefois refusé de reconnaître au nom de la non-brevetabilité d'un « matériel » ayant pour origine un embryon.

En Europe, la Grande-Bretagne, pionnière en matière de clonage animal en 1996 avec la brebis Dolly, a déjà beaucoup investi dans les cellules souches, notamment embryonnaires et promeut activement les règles devant régir une translation sûre et efficace de cette recherche vers les applications cliniques.

Dans le reste du monde, l'Australie, Israël, le Japon, la Nouvelle-Zélande et Singapour explorent activement certaines niches de ce secteur. On remarquera ainsi que sur treize brevets concernant la thérapie cellulaire publiés en 2005, neuf viennent du Japon, deux des États-Unis, un de l'Inde et un d'Israël.

Restent enfin les cas spécifiques de certains pays de l'Asie comme la Chine et la Corée du Sud où, la conjonction d'équipes talentueuses, de moyens financiers importants et de contraintes éthiques et réglementaires moins rigides qu'en Occident, conduit à penser que ces pays pourraient devenir pionniers en matière d'essais cliniques utilisant les cellules souches embryonnaires humaines, même si l'énorme publicité donnée à la création, à Séoul, d'une banque de cellules souches embryonnaires, dotée de plusieurs milliards d'euros, est aujourd'hui (mais pour combien de temps ?) contre-productive.

Réglementations

En France

La loi relative à la bioéthique publiée au *Journal officiel* du 7 août 2004 comporte un certain nombre de dispositions qui fixent les règles de « *don et d'utilisation des éléments et produits du corps humain* » à des fins thérapeutiques ou de recherche, un chapitre, sur « *la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires et fœtales humains* » (articles 25 à 27) et plusieurs articles sur le clonage reproductif.

Cellules souches adultes

La recherche sur les cellules souches adultes est, bien sûr, autorisée. La transplantation (autologue ou allogénique) de cellules souches hématopoïétiques est aujourd'hui une thérapeutique validée de certaines maladies hématologiques, notamment des leucémies. Elle ne peut être réalisée que dans des établissements de soins autorisés par le ministère de la Santé. Pour utiliser à des fins thérapeutiques d'autres types de cellules souches adultes, il est nécessaire d'avoir un protocole ayant l'approbation d'un Comité de protection des personnes, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Agence de la biomédecine. Ces procédures sont maintenant relativement simples et proches de ce qui se fait dans d'autres pays.

Embryon et cellules souches embryonnaires

Il est possible d'importer en France et de conserver des lignées cellulaires fabriquées à partir d'ovocytes surnuméraires, à condition d'y être autorisé par l'Agence de la biomédecine, dans des conditions fixées par un décret du 28 septembre 2004 relatif à « *l'importation à des fins de recherche de cellules souches embryonnaires* ». Même si on comprend la nécessité de vérifier les conditions dans lesquelles ces cellules importées ont été obtenues et conservées et même s'il est légitime de connaître le

protocole de recherche qui sera fait sur elles, il nous semble que le formulaire d'autorisation, fixé par arrêté, gagnerait à être simplifié.

La recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires (et la constitution de lignées qui en découle) réalisée à partir d'embryons congelés stockés en France et ne faisant plus l'objet d'un projet parental est également possible pour une durée déterminée et dans des conditions fixées par un très récent décret d'application (6 février 2006). Ces conditions sont restrictives, cette recherche pouvant être réalisée « à titre exceptionnel », « si elle est susceptible de permettre des progrès thérapeutiques majeurs... pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables ». Ce décret était attendu avec beaucoup d'impatience par la communauté scientifique. Quatre mois après sa promulgation, une équipe française a d'ores et déjà obtenu une telle autorisation pour travailler sur une maladie neurodégénérative.

La législation française interdit « la conception in vitro d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche » (clonage scientifique). Elle prévoit de punir sévèrement ceux qui enfreindraient la loi. L'utilisation (ou la réimplantation) de cellules qui dériveraient d'embryons clonés chez l'homme est également interdite et constitue « un crime contre l'espèce humaine » passible de trente ans de réclusion criminelle et de 7,5 millions d'euros d'amende.

Toutes les techniques de transfert de noyau sont donc, à ce jour, interdites en France. Pour être sûr d'interdire le clonage reproductif (ce que personne ne conteste), le législateur a en effet choisi d'interdire le transfert de noyau d'une cellule adulte dans un ovocyte et d'interdire le clonage scientifique. Durant l'année 2005, la communauté scientifique française (et internationale) a été ébranlée par les avancées des travaux de l'équipe sud-coréenne de Hwang. Elle a fait pression pour que la loi française soit assouplie et plusieurs pétitions en ce sens ont été signées dont une par de grands noms de l'Académie des sciences. L'ancien ministre de la Recherche, Roger-Gérard Schwartzenberg, a déposé en mai 2005 une proposition de loi visant à supprimer les articles les plus restrictifs de la loi relative à la bioéthique. Avec la révélation de la fraude

de Hwang, ces demandes se sont tues. S'il y a quelques mois de répit, il faut les utiliser pour réfléchir aux conditions dans lesquelles on pourrait rapidement autoriser le clonage scientifique, c'est-à-dire le transfert de noyau dans des ovocytes dans une finalité exclusive de recherche. Il sera ensuite envisager l'utilisation thérapeutique des cellules clonées, en fonction des résultats de la recherche, mais on est loin d'en être là.

Dons d'ovocytes

En France, les dons d'ovocytes, anonymes et bénévoles, sont réalisés dans un but de reproduction (et non de recherche), dans le cadre d'organismes agréés par le ministère de la Santé, les CECOS (Centre de conservation des œufs et du sperme). Cette technique lourde, contraignante et fatigante n'est pas sans risque pour la femme donneuse. Elle consiste, après une stimulation ovarienne médicamenteuse de plusieurs jours, à prélever chez la femme donneuse, sous anesthésie, ses ovocytes. Les ovocytes non employés dans une visée reproductive, sont conservés et on estime qu'en France plusieurs milliers d'ovocytes surnuméraires, sans projets parentaux, pourraient être disponibles pour la recherche. Ainsi qu'il a été mentionné plus haut, ce problème pourrait être simplifié par la création d'ovocytes à partir de cellules souches embryonnaires, mais il s'agit là d'une solution qui, si elle s'avère viable, n'est en tout cas pas immédiate.

Dans les autres pays

Tout en condamnant sans ambiguïté le clonage reproductif chez l'homme, de nombreux pays ont légalisé le clonage scientifique et éventuellement thérapeutique sous couvert d'un encadrement réglementaire approprié. En fonction du caractère plus ou moins restrictif de la législation, on peut à l'échelon international, distinguer quatre positions qui, par ordre de contrainte décroissante, sont les suivantes :

1 – L'utilisation d'embryons et de lignées cellulaires dérivées d'embryons à des fins de recherche est interdite : Autriche, Irlande, Italie, Norvège, Pologne, États-Unis (au moins huit États) ;

2 – L'utilisation d'embryons à des fins de recherche est interdite mais l'utilisation de lignées de cellules souches embryonnaires n'est pas interdite : Allemagne, Nouvelle-Zélande, États-Unis (uniquement pour des lignées dérivées avant 2001 en cas de financement par des fonds fédéraux) ;

3 – L'utilisation d'embryons surnuméraires (issus de la fécondation *in vitro*) et des lignées cellulaires dérivées de ces embryons n'est pas interdite : Australie, Canada, Danemark, Finlande, Espagne, Grèce, Hongrie, République tchèque, Russie, Suisse, Taïwan ; la France ne fait donc partie de ce groupe que depuis la publication, en février 2006, du décret d'application de la loi relative à la bioéthique ;

4 – la création d'embryons à des fins de recherche, l'utilisation d'embryons surnuméraires issus de la fécondation *in vitro* et celle des lignées cellulaires dérivées de ces embryons n'est pas interdite : Belgique, Chine, Corée du Sud, Inde, Israël, Pays-Bas, Singapour, Suède, Royaume-Uni, États-Unis (au moins trois États). Les pays qui autorisent la création d'embryons par clonage ou la dérivation de lignées à partir d'embryons surnuméraires représentent donc plus de la moitié de la population du monde.

Au moins trois arguments (que l'on pourrait reprendre) ont été donnés dans les pays qui autorisent le clonage scientifique :

- les partisans du clonage scientifique ont fait valoir qu'il n'était pas cohérent d'autoriser la destruction de fœtus âgés de plusieurs semaines dans le cadre d'une interruption volontaire de grossesse et de condamner dans le même temps le sacrifice d'embryons de 5 à 7 jours créés à des fins de recherche et peut-être de soins ;

- a été mise en exergue la contradiction morale qu'il y a à accepter la création d'embryons, dont certains, surnuméraires, sont promis à l'abandon et à la destruction, pour satisfaire aux souhaits des couples infertiles et à interdire cette même création dès lors qu'il s'agit d'en dériver des cellules qui pourraient améliorer des patients atteints de maladies graves ;

- enfin, la transplantation d'organes, que nul ne songe à remettre en cause, a été rendue possible par la définition de la mort en tant que cessation de toute activité cérébrale ; si l'on admet qu'*à contrario* l'apparition de la vie coïncide avec le début de la formation du

cerveau, les partisans du clonage thérapeutique font observer que celle-ci se situe au 14^e jour après la conception, soit huit jours au moins après la destruction d'embryons clonés pour en dériver les cellules.

En France, en choisissant d'interdire le transfert nucléaire pour être sûr d'interdire le clonage reproductif, le législateur donne l'impression de ne pas avoir voulu aborder les trois contradictions ou incohérences énoncées ci-dessous. Ces sujets devront un jour ou l'autre être débattus.

Conclusion

En dépit des progrès majeurs faits au cours de la dernière décennie, les problèmes que pose la médecine régénérative fondée sur l'utilisation des cellules souches, notamment embryonnaires, sont encore multiples et complexes. L'importance des enjeux milite en faveur d'une poursuite des recherches destinées à explorer toutes les capacités des cellules souches adultes. Dans le même temps (et sans attendre le résultat de toutes les recherches sur les cellules souches adultes), il nous semble nécessaire de modifier la loi afin d'autoriser la recherche sur les cellules souches embryonnaires, ce que nous avons appelé ici le clonage scientifique. Cette libéralisation est indispensable pour donner à nos chercheurs, médecins et entreprises la capacité d'explorer toutes les facettes de ce nouvel axe et d'éviter que la France n'aggrave dans ce domaine de pointe un retard dont une politique volontariste peut encore limiter les dommages. Cette recherche sera, sans aucun doute, un jour autorisée en France. Pourquoi laisser à d'autres le bénéfice de cette autorisation ?

Glossaire

Embryon : chez l'homme, on désigne sous le nom d'embryon le produit de la conception (depuis la segmentation) jusqu'à la fin du deuxième mois de la grossesse.

Fœtus : à partir du troisième mois, c'est-à-dire à la fin de la période embryonnaire, l'embryon prend le nom de fœtus jusqu'à la fin de la vie intra-utérine.

24

Classification des cellules souches : les cellules souches peuvent être classées en fonction du nombre de types cellulaires différents qu'elles peuvent produire. Cette potentialité de différenciation diminue lors du développement et est appelée par ordre décroissant : totipotence, pluripotence, multipotence :

– **totipotence** : seul l'ovule fécondé au stade initial et lors de ses toutes premières divisions cellulaires (environ jusqu'au 3^e-5^e jour après fécondation chez l'homme) est totipotent car il peut donner naissance à un être vivant dans son ensemble ;

– **pluripotence** : les cellules souches embryonnaires dérivées de la partie centrale du blastocyste (c'est-à-dire l'embryon avant son implantation dans l'utérus) sont pluripotentes car elles peuvent donner naissance à *presque* toutes les cellules constitutives de l'organisme, mais sont incapables de donner un organisme entier ;

– **multipotence** : à un stade de développement embryonnaire plus tardif, les cellules souches deviennent multipotentes, ce qui signifie qu'elles ne peuvent plus donner naissance qu'à des cellules relativement proches (issues du même feuillet embryonnaire). Cette multipotence persiste chez le fœtus et dans quelques types cellulaires chez l'adulte.

Récapitulatif des recommandations

Types de clonage :

- **clonage reproductif** : malgré les multiples problèmes techniques qui en rendent le succès plus que douteux chez l'homme, il doit continuer à être formellement interdit et sévèrement sanctionné ;
- **clonage scientifique** : l'importance des informations qui pourraient en découler (étude des propriétés des cellules souches embryonnaires, évaluation de médicaments, meilleure compréhension du mécanisme de maladies génétiques) justifie d'autoriser les recherches dans ce domaine sans plus tarder, sous couvert d'un contrôle réglementaire approprié ;
- **clonage thérapeutique** : il reste à ce jour plus incertain et plus lointain. Il convient donc de l'évaluer par des études précliniques qui ne pourront être menées que si une modification de la législation actuelle permet d'autoriser le clonage scientifique sous le contrôle des agences nationales compétentes.

DEUXIÈME PARTIE

SOMMES-NOUS DES « APPRENTIS SORCIERS » ?

Entretien avec Claude Huriet ¹

Claude Huriet est médecin, ancien sénateur de la Meurthe-et-Moselle, président de l'Institut Curie, ancien vice-président du Comité international de bioéthique de l'Unesco ; son nom est associé à la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales et aux lois dites de bioéthique.

Michel Desnos est professeur de médecine (cardiologie) à l'université René-Descartes Paris 5 et chef de service à l'hôpital européen Georges Pompidou.

Philippe Menasché est professeur de médecine (chirurgie cardiaque) à l'université René-Descartes Paris 5 et il dirige l'Unité Inserm U 633 (thérapie cellulaire en pathologie cardio-vasculaire) chirurgien au département de chirurgie cardio-vasculaire à l'hôpital européen Georges-Pompidou.

Claude Capelier est professeur de philosophie et secrétaire général du Conseil d'analyse de la société.

Claude Capelier

Doit-on encourager davantage les recherches sur les cellules souches et notamment les cellules souches embryonnaires ? Faut-il autoriser le clonage scientifique ? La note de Michel Desnos, Philippe Menasché, et Josy Reiffers apporte des réponses argumentées à ces questions. Mais il nous a semblé utile de compléter leur analyse en ouvrant un dialogue avec des personnalités qui ont des positions différentes sur le sujet. Nous

1. 29 novembre 2005.

souhaitons approfondir ainsi les enjeux scientifiques, thérapeutiques éthiques du débat.

Claude Huriet

Je ne voudrais pas que mon intervention vous semble hors sujet car je l'ai davantage centrée sur les cellules souches embryonnaires que sur le clonage. Mais il y a des relations très étroites entre la réflexion sur le clonage et les cellules souches. Il sera donc facile de passer de l'un à l'autre au cours de cette discussion.

La recherche ne peut négliger ni les cellules souches adultes, ni les cellules souches embryonnaires

Michel Desnos

Quelques éléments de contexte permettront de mieux situer le sens de notre démarche : je travaille avec Philippe Menasché qui est à la tête d'un groupe de recherche sur les cellules souches adultes. Nous continuons à travailler sur ce sujet abondamment, notamment dans le cadre de l'incident cardiaque post-infarctus. Après les travaux précliniques effectués sur l'animal, nous sommes passés à l'homme depuis quatre ans. Nous prélevons des cellules souches adultes musculaires qui proviennent du myoblaste, nous les cultivons pendant trois semaines avant de les injecter chez l'homme.

Actuellement, Philippe Menasché coordonne un grand essai international multicentrique qui a pour but de tester l'efficacité de ces transplantations de cellules musculaires sur la fonction cardiaque. De façon parallèle, nous avons continué à travailler sur les cellules souches embryonnaires animales. Et malgré les espoirs que l'on avait mis dans les xénogreffes à partir du rat, de la souris ou du mouton, les résultats que nous avons obtenu avec les grands singes nous ont arrêtés dans cette recherche : les cellules embryonnaires greffées sur les cellules musculaires cardiaques étaient rejetées. À partir de là, nous avons commencé à nous intéresser aux cellules souches embryonnaires humaines. C'est sur ce

sujet que nous souhaitons vous entendre et pas exclusivement sur le clonage scientifique ou thérapeutique, encore qu'il soit impossible, aujourd'hui, de faire l'impasse sur ce dernier thème.

Philippe Menasché

Nous pensons qu'il faut absolument continuer la recherche sur les cellules souches adultes même si notre expérience nous a montré que leurs potentialités sont malheureusement moins grandes que nous le souhaiterions. Mais il faut également travailler sur les cellules souches embryonnaires, indépendamment du clonage qui correspond à une utilisation très spécifique de ce type de cellules. La recherche ne doit négliger ni les cellules souches adultes, ni les cellules souches embryonnaires car personne ne peut dire, pour le moment, lesquelles vont avoir les plus grandes potentialités thérapeutiques. Je pense, pour ma part, que les deux ont leur place et que cette place doit être définie en partant non des cellules mais de la maladie qu'on veut traiter.

Échapper aux idéologies

Claude Huriet

D'une façon générale, il est très intéressant de confronter son point de vue avec ceux d'autres personnes sur des questions d'une grande complexité. Les cellules souches représentent un enjeu très important pour la recherche mais aussi pour les perspectives thérapeutiques qu'elles présentent. Dans de tels débats, j'apprécie ceux qui s'interrogent, qui hésitent et non pas ceux qui affirment. Toute affirmation dans ce domaine s'apparente davantage à une démarche idéologique plutôt que scientifique.

Rien ne me prédisposait à intervenir sur un sujet aussi difficile et aussi éloigné de mes préoccupations médicales. Même si, à travers les questions de transplantations d'organes, je m'y étais déjà intéressé avant que mes fonctions parlementaires ne m'amènent à m'y engager sous un autre angle. Le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation

des choix scientifiques et technologiques (OPECST) qu'Alain Claeys et moi avons publié en 2000 sur le clonage, la thérapie cellulaire et l'utilisation thérapeutique des cellules embryonnaires faisait suite à la mission d'évaluation de la loi de bioéthique de 1994 que l'Office nous avait confiée.

En 1999, à l'occasion d'une réunion du conseil scientifique de l'OPECST, Axel Kahn avait proposé de consacrer un rapport à la thérapie cellulaire. Le conseil scientifique propose aux présidents de l'Assemblée nationale et du Sénat, des thèmes sur lesquels l'Office se prononce. Alain Claeys a gardé comme moi un souvenir très marquant du travail que nous avons fait, non seulement à travers la richesse des auditions, la qualité des collaborateurs de l'Office mais aussi parce que bien qu'appartenant à des familles politiques différentes, à des assemblées différentes, nous avons travaillé dans un climat de très grande entente, sans aucune compromission.

J'aborderai les cellules souches embryonnaires à travers cinq considérations : les considérations scientifiques, thérapeutiques, éthiques, les enjeux économiques et financiers et enfin, en dernier lieu, quelques considérations sur le cadre législatif actuel.

Les cellules souches embryonnaires : perspectives scientifiques

Les **considérations scientifiques** seront rapides car je ne suis pas un scientifique. En effet, je suis professeur de néphrologie, clinicien et non pas chercheur. Les données scientifiques dont je dispose ont été obtenues au cours d'auditions de chercheurs et sont parfois contradictoires.

À l'occasion d'un colloque sur les cellules souches embryonnaires qui a eu lieu la semaine dernière au Sénat, Daniel Louvard, directeur du centre de recherches de l'Institut Curie, qui est pour moi une des principales références scientifiques dans ce domaine a parlé de ce que j'ai

évoqué dans un article du *Figaro*² cet été : le nombre important de cellules souches contenues dans la paroi intestinale de l'adulte. Il s'est fait fortement accrocher par un « partisan » des cellules souches embryonnaires à tout prix. Ce contestataire a eu une réaction non scientifique, n'acceptant pas que certaines données contrarient ses convictions. Cet esprit de système teinté de sectarisme me semble tout à fait dommageable pour la science.

Je regrette que l'esprit scientifique ne prévale pas toujours dans de tels débats.

Espoirs thérapeutiques

Je suis plus à l'aise en matière de **considérations thérapeutiques** : l'essentiel du débat concernant les thérapies cellulaires, les cellules embryonnaires, voire le clonage, repose sur les espoirs thérapeutiques qu'ils représentent. Néanmoins, l'évocation de ces espoirs par les médecins et les chercheurs, mais surtout les médias, manque souvent d'objectivité : on dresse un catalogue qui comporte quelques avancées probables mais d'autres aussi qui le sont beaucoup moins. Les chercheurs disent que la thérapie cellulaire peut être efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer par exemple, les maladies neurodégénératives, pour certaines atteintes myocardiques ou hépatiques, en revanche en ce qui concerne d'autres pathologies, il y a peu ou pas d'éléments positifs. Or la sensibilité de l'opinion publique peut intervenir dans cette discussion. Les experts doivent en être conscients, et même s'ils ne sont pas d'accord entre eux ; l'influence qu'ils peuvent avoir devrait les inciter à faire preuve d'objectivité et d'honnêteté intellectuelle.

Lorsque vous n'êtes pas favorable aux utilisations thérapeutiques des cellules souches embryonnaires, on considère que vous êtes inhumain car vous acceptez le pronostic de maladies graves ou incurables.

2. « Et si les cellules souches adultes étaient les cellules de l'espoir ? », *Le Figaro*, 1^{er} août 2005.

Aujourd'hui, de tels procès d'intention sont moins agressifs car on entrevoit des alternatives aux utilisations des cellules souches embryonnaires. C'est pour cela que votre intérêt pour les cellules souches adultes retient mon attention.

Questions éthiques soulevées par le recours aux cellules souches embryonnaires

Les **considérations éthiques** sont sous-jacentes aux réflexions que j'ai développées jusqu'à présent. Car les interrogations éthiques sont bien sûr liées aux perspectives thérapeutiques.

L'éthique est un questionnement : il n'y a pas là, dans des domaines difficiles, de vérité, ni d'erreur mais des interrogations dans une démarche pluridisciplinaire et pluraliste. Sur quoi portent ces interrogations pluralistes ? Sur la valeur, la signification de l'embryon humain. De ce point de vue, nous avons conclu avec Alain Claeys, à la fin du rapport sur l'évaluation de la loi de bioéthique, qu'il n'y avait que deux positions possibles quant à la conception de l'embryon : le respect de la vie dès son origine ou « la personnification différée ». Il n'y a pas de position intermédiaire. Il faut avoir cette idée présente à l'esprit, parce que c'est un fait. J'y reviendrai dans ma conclusion à propos du corpus législatif actuel.

Il suffit de voir les aberrations auxquelles on parvient lorsqu'on veut essayer de concilier le respect de la vie et la personnification différée. L'expression « *l'embryon humain est une personne humaine potentielle* » illustre bien l'embarras auquel conduit la personnification différée. Sur ce sujet, tout le monde est mal à l'aise pour fixer le moment à partir duquel on peut parler de personne humaine à propos de l'embryon. Il suffit de considérer les tentatives de Claude Sureau³ pour définir un statut juridique intermédiaire pour l'embryon qui n'est pas tout à fait humain mais l'est en devenir. Les tenants de la personnification différée ne peuvent être d'accord entre eux quant aux différentes étapes et au

3. Ancien président de l'Académie nationale de médecine, Claude Sureau est favorable à la recherche sur les embryons issus d'une fécondation *in vitro* et qui ne font plus l'objet d'un projet parental.

moment en deçà duquel l'embryon pourrait être utilisé et au-delà duquel il ne pourrait plus l'être. Le développement de l'embryon est un continuum.

Si l'on considère comme un fait scientifique le continuum du développement d'un embryon, il est impossible de délimiter une telle frontière. De ce point de vue, je n'accepte pas que des embryons humains surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental puissent changer de nature et devenir des objets pour la recherche du fait de la décision ou de la « non-décision » de ceux qui l'ont conçu.

Enjeux économiques

Avant dernier point, je souhaite en venir aux **considérations économiques et financières**. Tout ce qui touche à l'utilisation du vivant, en particulier l'embryon humain, du fait précisément des perspectives d'utilisations thérapeutiques et du marché que cela représente, mobilise des masses d'argent considérables aux États-Unis, en Corée, en Inde ou dans d'autres pays. Aux États-Unis, on voit quelles ont été les hésitations et l'habileté du Président Bush quand il a proposé cette formule : la recherche sur les cellules souches embryonnaires existantes ne sera pas financée par l'État fédéral mais par des fonds privés. Cette position n'est pas facile à tenir.

Les enjeux économiques et financiers sont tels que je me demande parfois s'ils n'influencent pas certaines prises de position, au plan international comme au plan national, contre toutes perspectives d'utilisation des cellules souches adultes. Lorsque nous avons présenté, avec Alain Claeys, ce rapport auquel j'ai déjà fait référence, nous avons appris quelques mois auparavant la découverte des cellules souches adultes. Jusque-là, l'existence de telles cellules avait été considérée comme impossible. Nous nous sommes fait attaquer par certains qui ont contesté la véracité de cette information. Aujourd'hui, l'existence des cellules souches adultes n'est plus discutée. Les débats portent sur les limites des potentialités des cellules souches adultes par rapport aux cellules souches embryonnaires, d'où la nécessité de les comparer. C'est une démarche

scientifique. *A contrario*, la démarche non scientifique consiste à dire que les cellules souches adultes n'aboutiront à rien.

Comme je l'ai dit plus haut, ces réactions sont avant tout idéologiques et n'ont rien à voir avec la démarche scientifique. Elles obéissent souvent à des considérations économiques et financières : les firmes internationales qui investissent des sommes considérables dans la recherche sont inquiètes de l'apparition de solutions alternatives qui pourraient modifier les perspectives de marché.

Un cadre législatif peu cohérent

Je termine en abordant **la question du cadre législatif actuel**. Celui-ci est le résultat de la révision de la loi de 1994 intervenue en 2004 à l'issue d'un débat qui n'a pas été aussi riche que celui de 1994. Ce n'était pas un débat d'initiés même si une centaine de parlementaires seulement y ont participé dans les deux assemblées. Ce n'était pas par manque d'intérêt mais cela traduisait une certaine réserve car les parlementaires ne se sentaient pas compétents dans un domaine difficile. Ils utilisaient des mots qui ne font pas partie du vocabulaire courant du parlementaire : ils parlaient de « modestie » et de « prudence », ce qui traduit bien l'état d'esprit qui a marqué ces débats.

En 1994, il s'agissait d'une loi « relative à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal » ; en 2004, d'une loi « relative à la bioéthique ».

Parmi les modifications apportées à la loi de 1994, certaines s'inspiraient de l'évaluation à laquelle nous avons procédé en 1999-2000. Aujourd'hui, en ce qui concerne l'utilisation des embryons humains, les dispositions de la loi me paraissent incohérentes. L'utilisation des embryons humains est interdite. Toutefois, « à titre dérogatoire », pendant une période de cinq ans, il sera possible de les utiliser ! Cela rejoint l'idée énoncée plus haut selon laquelle il ne peut y avoir de demi-mesure : soit on est partisan du respect de la vie dès son origine, soit

on est pour la personnification différée. Et si on défend le respect de la vie dès son origine, il n'y a pas de dérogation possible par rapport à des valeurs fondamentales pour ceux qui les partagent. Je ne vois pas comment on pourra interdire dans cinq ans ce qui est autorisé aujourd'hui, « à titre dérogatoire ».

Et puis, pourra-t-on longtemps s'opposer au clonage thérapeutique alors que l'on a admis que certaines finalités autorisent des dispositions particulières ? Il existe aujourd'hui une poussée, prévisible en faveur d'une autorisation du clonage thérapeutique. Les espoirs thérapeutiques de traitements efficaces, voire même de guérison de certaines pathologies, sont des thèmes faciles à médiatiser. Entre prendre le risque d'un rejet d'une greffe de cellules souches embryonnaires et une technique dont on peut penser qu'elle permettra d'espérer un résultat durable : pourquoi le législateur ne serait-il pas, prochainement, tenté de l'autoriser ?

Claude Capelier

Ceux qui plaident pour l'évolution de la législation que vous redoutez font valoir, notamment, deux arguments. D'une part, la recherche sur les cellules souches embryonnaires travaille sur des lignées de cellules ou la création de tissus isolés, qui ne sont pas intégrés dans une individualité biologique : on est loin du mythe de Frankenstein ! D'autre part, le recours à des embryons surnuméraires qui ne font plus l'objet d'un projet parental et sont voués à la destruction peut paraître bien moins violent qu'une IVG que la loi, cependant, autorise. Condamnez-vous aussi l'avortement ? Comment réagissez-vous à ces objections ?

Claude Huriet

Lors des débats successifs sur la loi de bioéthique, les gouvernements craignaient que soit remise en cause la loi de 1975 sur l'IVG. Cela n'a pas été le cas parce que la loi Veil est une réponse à des situations dramatiques. Il s'agissait d'une loi d'ordre public qui n'a pas été remise en cause. En revanche, j'ai été très hostile à certaines dispositions qui ont

banalisé l'IVG lors de la modification de la loi en 1999, en particulier l'allongement de la période au cours de laquelle l'IVG est autorisée. J'avais d'ailleurs consulté les centres qui pratiquent l'IVG qui étaient, à l'époque, tous opposés à la prolongation du délai légal.

Les enjeux du débat sur les cellules souches embryonnaires sont différents. Il est dit que « les parents », lorsqu'ils abandonnent leur projet parental, donnent leur embryon comme s'il s'agissait d'un don d'organe. Ce n'est pas la même chose. Car, contrairement au don d'organes, le don d'embryon se fait évidemment sans le consentement de la « personne potentielle ». Le principe de consentement du donneur à l'occasion d'une transplantation d'organe, même à partir de personnes décédées, a été renforcé par la loi Kouchner du 4 mars 1998. Par rapport au donneur vivant, il y a une différence fondamentale : le donneur vivant donne son consentement mais il survit au don tandis que lorsque des cellules d'un embryon humain sans projet parental sont utilisées, l'embryon ne peut pas être implanté ultérieurement.

Cela n'a rien à voir avec un éventuel statut juridique de l'embryon humain impossible à définir.

Claude Capelier

Mais ne tombez-vous pas vous-même dans une autre contradiction : comment légiférer sur un être dont vous affirmez qu'il ne saurait avoir un statut juridique ? La légalité ne peut pourtant pas se réduire à la seule « conviction morale ».

Claude Huriet

La question que vous soulevez est tout à fait intéressante dans la mesure où elle concerne les relations entre le droit et l'éthique. Chronologiquement, l'éthique est première. En 1983, les premiers avis sont rendus par le Comité d'éthique⁴ sur la recherche clinique ; le législateur n'intervient

4. Comité consultatif national d'éthique (le CCNE).

qu'en 1988. La réflexion éthique aboutit à des avis ou à des recommandations que l'on suit ou pas mais il y a un moment où la loi doit intervenir. Une recommandation bioéthique est évolutive, la loi, elle, est immuable... jusqu'à ce qu'elle soit modifiée.

La loi ne définit pas une certitude ni une morale mais elle détermine des critères, elle fixe un cadre qu'il faut respecter.

Une loi restrictive ne risque-t-elle pas de pénaliser la recherche française ?

Claude Capelier

Reste que si les recherches que nous interdisons aboutissent à de nouvelles thérapeutiques dans d'autres pays qui les autorisent, nous ne pourrions refuser celles-ci aux patientes qu'elles permettraient de sauver. Nous devons accepter avec retard, en payant cher les brevets de technique que nous maîtriserons mal, ces progrès médicaux et cela au nom des mêmes valeurs morales qui étaient censées en condamner le principe !

Claude Huriet

C'est un problème très difficile. C'est aussi une des raisons pour lesquelles la recherche sur les solutions alternatives doit progresser. J'ai regretté que la révision de la loi de 1994, prévue en 1999 ne soit intervenue qu'en 2004 et ce n'est pas faute d'être intervenu. Dans cet intervalle, les chercheurs français qui souhaitaient travailler sur les cellules souches embryonnaires humaines étaient pénalisés. J'avais suggéré à l'époque que l'on concentre les moyens sur la recherche sur les cellules souches adultes afin que l'on ne perde pas de temps.

Il faut prêter attention au raisonnement qui consiste à dire que « si cela se fait ailleurs cela pourrait se faire en France ». J'ai lu, il y a peu de temps, un article sur les mères porteuses et les pratiques dans certains pays proches de nous. Est-ce parce que l'on autorise les mères porteuses en Belgique, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne, parce que des couples, en particulier homosexuels, vont se faire faire un enfant par des mères

porteuses dans ces pays, que la législation française doit s'aligner pour éviter un tourisme médical ?

Un autre élément important intervient dans cette réflexion : lorsqu'on voit comment les choses ont évolué depuis dix ans, on est enclin à penser que le rythme des changements a peu de chance de ralentir au cours des dix prochaines années. Selon l'expression bien connue : « Quand on enlève les bornes, il n'y a plus de limite » ! C'est une réflexion plus profonde qu'il n'y paraît car le progrès nous entraîne, la séduction qu'il exerce crée peu à peu un « droit au progrès ». Doit-on considérer qu'il faut laisser faire les choses ? Si nous disons « non », la question se pose de savoir en fonction de quels critères. L'exemple à ne pas suivre, c'est celui de la loi actuelle.

Éric Deschavanne

La révision de la loi en 2004 autorise l'utilisation des embryons humains surnuméraires, sans projet parental et interdit le clonage scientifique...

Claude Huriet

Non, c'est pire que cela. Elle interdit l'utilisation des embryons humains surnuméraires et sans projet parental. Toutefois à titre dérogatoire, elle l'autorise. C'est cela qui me gêne.

Y a-t-il une objection morale contre le clonage scientifique ?

Éric Deschavanne

Vos arguments vis-à-vis du clonage scientifique sont-ils du même ordre ?

Claude Huriet

Oui, car le clonage scientifique suppose que l'on conçoive un embryon pour lui prendre quelques cellules, et, bien sûr, ne pas l'implanter dans l'utérus.

En réalité, la réflexion qui sous-tend la recherche sur les cellules souches embryonnaires tient en une seule phrase : « Ces embryons sans projet parental sont détruits, il vaut tout de même mieux qu'ils servent à quelque chose. » L'embryon humain destiné à devenir un être humain devient donc un objet, une chose, en vue de répondre à certains besoins dont je ne discute pas la légitimité.

Les recherches sur les cellules souches adultes ne dispensent pas de celles sur les cellules embryonnaires

Philippe Menasché

Les cellules souches embryonnaires ont été découvertes en 1980 chez la souris. Il y a donc vingt-cinq ans. Cette découverte a fait faire des progrès considérables à la connaissance. Les cellules souches embryonnaires humaines ont été découvertes il y a six ou sept ans. Les pays qui les ont étudiées, ont connu des progrès considérables dans le domaine de la recherche. D'autre part, on sait qu'il n'y a pas un parallélisme parfait, qu'on ne peut pas transposer les connaissances que l'on a des souris aux hommes, même s'il y a une grande homologie. C'était mon premier point.

Mon deuxième point est le suivant : vous avez dit que vous aviez beaucoup d'espoirs dans les possibilités thérapeutiques des cellules souches adultes et nous aussi puisque nous travaillons là-dessus depuis dix ans. Mais ne pensez-vous pas que nous avons besoin de comparateurs ?

Claude Huriet

À l'évidence oui. Toute démarche scientifique implique que l'on compare certaines avancées avec ce qui existe.

Claude Capelier

Si c'est à vos yeux la condition même d'une recherche rigoureuse et féconde, pourquoi voulez-vous que la loi l'interdise ?

Claude Huriet

Parce que pour moi, toutes fins ne justifient pas tous les moyens. J'ai par ailleurs cité les travaux de Philippe Menasché dans mon article sur les cellules souches adultes dans le *Figaro*⁵.

Philippe Menasché

Vous ne me citez pas à tort mais je crois que les mots sont très importants. Nous avons été très vigilants, très prudents dans la présentation des résultats à propos des cellules souches adultes ; l'adjectif que l'on a systématiquement utilisé, ce n'était pas « prometteur » mais « encourageant ». Lorsque nous avons vu votre article avec Michel Desnos dans le *Figaro*, nous avons un peu tiqué sur ce point. Nous pensons, comme vous, qu'il est très important de ne pas donner aux gens de l'espoir, ne pas faire comme les médias qui disent tout et n'importe quoi sur les cellules souches. C'est pour cela que nous n'avons jamais dit « prometteur », nous avons dit que c'était suffisamment encourageant pour mettre en place un essai comparatif afin de savoir si les espoirs placés sur ces thérapies étaient fondés.

5. « De tels propos sont excessifs. Ils ne prennent pas en compte la marge d'incertitude qui demeure quant aux possibilités thérapeutiques des cellules souches embryonnaires, ni les résultats prometteurs obtenus, dans l'infarctus du myocarde par exemple, par des thérapies cellulaires autologues issues de culture de myoblastes, comme le fait Menasché. », extrait de « Et si les cellules souches adultes étaient les cellules de l'espoir ? », *Le Figaro*, 1^{er} août 2005.

Tout cela pour vous dire que nous sommes nous-mêmes dans un questionnement permanent. Ce questionnement nous conduit tout naturellement, parce que nous avons une certaine expérience des cellules souches adultes du cœur, à essayer d'explorer des voies alternatives. Et vous avez raison, il y a des pathologies pour lesquelles les cellules souches adultes conviennent très bien. Vous avez d'ailleurs sans doute vu que l'on peut maintenant combler les cavités dentaires avec les cellules souches de la gencive. Supposons que cette expérimentation se confirme, nous n'allons pas prélever des cellules souches embryonnaires pour les mettre dans la gencive !

En revanche, le jour où il faut fabriquer des cellules productrices d'insuline, cela devient plus compliqué de recourir à des cellules souches adultes puisqu'elles sont elles-mêmes défaillantes. Nous ne sommes pas d'accord avec vous sur un certain nombre de points. En effet, votre argument qui consiste à dire que l'on considère comme une chose un embryon qui était promu au statut potentiel d'être humain, puisqu'au lieu de le détruire on l'utilise pour la recherche, n'est pas valable. Car vous n'êtes pas sans savoir que les embryons non utilisés ne sont pas détruits au bout de cinq ans comme la loi le prévoit. C'est aussi une bizarrerie du système.

Claude Huriot

La loi de 1994 interdisait leur destruction jusqu'à ce qu'elle soit révisée, ce qui était prévu cinq ans après.

L'embryon humain n'est pas un objet de recherche comme un autre

Philippe Menasché

Maintenant il y a 80 000 embryons surnuméraires en France. D'après ce que vous dites, l'embryon destiné à devenir un être humain voit son destin modifié avec la recherche sur les cellules souches embryonnaires : mais à partir du moment où on accepte le principe de la

fécondation *in vitro*, on sait très bien qu'inévitablement un certain nombre d'embryons créés ne seront pas destinés à devenir des êtres humains. Pour ma part, je fais de la chirurgie donc je ne vais pas me mêler d'éthique mais la question qui circule est celle-ci : est-ce qu'il est logique d'accepter la création d'embryons pour qu'un couple ait des enfants alors que ce n'est pas une nécessité vitale, et de ne pas accepter cette même création dès lors que, potentiellement, il y a une solution thérapeutique à la clé ? Est-ce que vous êtes pour la fécondation *in vitro* ?

Claude Huriet

Je suis d'accord avec la formulation de la loi initiale sur la fécondation *in vitro* qui dit qu'il s'agit d'une réponse à l'infécondité d'un couple.

La fécondation *in vitro* a représenté une révolution fondamentale pour l'humanité. À partir de ce moment-là, l'embryon ne change pas de nature mais il court des dangers qu'il ne courait pas lorsqu'il était dans le ventre de sa mère : on peut l'observer hors du ventre de sa mère, porter atteinte à son intégrité et le manipuler. Tout change. Tous les problèmes viennent du fait que l'on peut faire ce que l'on veut de l'embryon humain, y compris le diagnostic préimplantatoire avec une interrogation redoutable sur le « bébé médicament ».

Je suis favorable à la fécondation *in vitro* mais pour des raisons médicales et avec un correctif que j'ose à peine évoquer, qui est la limitation du nombre des embryons fécondés à la demande. L'exemple de l'Allemagne est tout à fait intéressant sur ce point. À l'occasion de l'évaluation de 1999, nous avons appris que la loi allemande de protection de l'embryon, loi antérieure à 1994, était très restrictive. La fécondation portait sur le nombre d'embryons que le couple désirait. De cette façon, il n'y avait pas d'embryons surnuméraires.

On nous a dit d'ailleurs que les statistiques étaient fausses, parce que de nombreuses fécondations *in vitro* avaient lieu en Allemagne dans des cliniques privées et que le contrôle était plus difficile. Depuis la

loi a beaucoup évolué dans le sens d'un élargissement des possibilités. C'est la même chose pour le DPI⁶ dont les indications s'élargissent.

En 1994, Jean Chérioux, rapporteur du projet de loi au Sénat, était hostile au DPI. On disait que le Sénat s'apprêtait à l'interdire. J'ai reçu un coup de fil comminatoire de collègues généticiens et accoucheurs et j'ai été pris à partie par des parents dont les enfants étaient atteints de maladies génétiques graves telles que la mucoviscidose. Ils étaient scandalisés à l'idée d'une possible interdiction du DPI. Un argument très fort était que la loi de 1975 autorise l'interruption médicale de grossesse. Comment pourrait-on interdire le DPI qui permettrait d'éviter le développement d'un fœtus qu'une IMG pourrait supprimer ? Je leur ai dit que nous étions conscients du risque de sombrer dans l'eugénisme. Il suffit de lire l'article de Bernard Debré dans *Le Figaro* à propos de son livre *La revanche du Serpent*, dans lequel il défend l'eugénisme individuel, un « eugénisme de liberté », pour l'opposer à l'eugénisme d'État. Cela montre bien que « lorsque les bornes sont franchies, il n'y a plus de limites » !

Éric Deschavanne

L'eugénisme n'est-elle pas déjà une réalité à travers l'autorisation de l'interruption médicale de grossesse ?

Claude Huriet

Certes, la loi de 1994, par exemple, n'autorisait l'interruption médicale de grossesse (IMG) qu'en cas de maladie génétique grave considérée comme incurable. Aujourd'hui, on connaît de mieux en mieux les facteurs génétiques de certaines pathologies graves mais que l'on peut traiter, je pense à certaines formes de cancer du sein. Peut-on considérer, dans ces cas, que le DPI est justifié, ainsi que l'IMG ? Certaines femmes vont en Belgique, où l'on autorise le DPI, pour se faire implanter l'embryon qui a une compatibilité tissulaire avec « son » grand frère atteint d'une pathologie incurable. Il y a des risques de graves dérives. Il arrivera un jour

6. Diagnostic préimplantatoire.

où, afin d'éviter des drames dans une famille où il n'y a que des filles, on réalisera un diagnostic préimplantatoire en fonction du sexe.

Michel Desnos

Si un jour le clonage à visée scientifique ou thérapeutique est autorisé en France, est-ce que vous pensez qu'il y a des risques de dérives du clonage scientifique ou thérapeutique vers le clonage reproductif ? Appréhendez-vous, d'autre part, le développement, en France, d'un trafic d'ovocytes ? Le simple fait que l'on puisse poser ces questions constitue-t-il à vos yeux un argument fort contre le clonage scientifique ?

Claude Huriet

Je crains en effet que l'on pratique un jour le clonage reproductif. Pour le moment, la condamnation est universelle mais je ne suis pas certain qu'elle le restera. Le comité d'éthique de l'Unesco ne peut émettre des interdictions et se limite à des déclarations. D'ailleurs il serait bien incapable d'empêcher le recours au clonage reproductif. Quelle autorité universelle aurait les moyens et la volonté de faire respecter une interdiction de cette nature ? On ne va pas envoyer de porte-avions dans un pays où se pratiquerait le clonage reproductif !

Quant au commerce d'ovocytes, tant que le rendement du clonage est faible, il y a un risque. En effet, on le sait, la rareté fait le prix.

Michel Desnos

Est-ce que vous pensez que le clonage à visée scientifique pourrait apporter des réponses à certaines questions qui ne seraient pas résolues par d'autres approches ? Est-ce que c'est concevable ou non pour vous ? Est-ce que vous pensez que si nous faisons du clonage à visée scientifique, nous pourrions par exemple préciser les mécanismes d'évolution des maladies génétiques, étudier de la toxicité de certains médicaments sur certaines pathologies, voire de certains agents cliniques, de façon beaucoup plus précise que sur un animal ? Est-ce qu'il y a d'autres

façons de le faire ou est-ce une des circonstances qui pourraient justifier que l'on ait recourt au clonage scientifique ?

Claude Huriet

Je ne connais pas bien les solutions alternatives en matière de culture cellulaire. Mais la science ne va pas s'embarrasser d'un point de vue philosophique ou éthique. Car elle œuvre au bien-être de l'humanité. Je ne vois pas comment un chercheur pourrait dire : cela on le fait, cela on ne le fait pas, sauf face à un choix de solutions alternatives mais, comme vous le disiez, celles-ci ne valent qu'après comparaison.

Michel Desnos

Si elles ne valent qu'après comparaison, il est tout de même gênant que l'on ne puisse pas comparer dans notre pays.

Claude Huriet

Je suis moins gêné s'il y a des perspectives de solutions alternatives mais il est vrai que cette position est inconfortable.

Philippe Menasché

J'aimerais revenir quelques instants avec vous sur la question de l'embryon. Vous êtes bien d'accord que la mort cérébrale définit la mort d'un individu. *A contrario*, ne peut-on pas considérer que l'embryon devient une personne humaine au 14^e jour, c'est-à-dire au moment où le système nerveux central se forme ? C'est l'argument choisi par la Grande-Bretagne afin d'autoriser la recherche sur le pré-embryon. De notre côté, nous prélevons des cellules sur un embryon de 4 à 6 jours. Est-ce que vous ne pensez pas que l'on doit tout de même tenir compte de cela ?

Claude Huriet

Pour moi, le rapprochement que vous faites ne peut être retenu. Car si le rapprochement entre le tout début et la toute fin de la vie vient à

l'esprit, il faut tenir compte d'une chose que l'on a évoqué plus haut à propos du don d'organes. La loi sur le prélèvement d'organes, votée en 1994 et qui reprenait la loi Caillavet de 1976, a introduit des dispositions prenant davantage en compte le consentement préalable de la personne. On ne peut pas à la fois définir un cadre législatif assurant le maximum de garanties afin que la personne en fin de vie, dont on va prélever les organes, soit partie prenante de ce don, et d'un autre côté, considérer que le début de la vie est différent et ne pas tenir compte de la personne potentielle que représente l'embryon.

Claude Capelier

La biologie nous donne progressivement la capacité d'agir sur les gènes, la détermination progressive des cellules souches en tel ou tel tissu, etc. : ce que nous subissions jusqu'alors comme un destin devient un champ nouveau pour exercer notre pouvoir de compréhension et de liberté.

D'un point de vue scientifique, vous vous passionnez pour ces découvertes mais, sur le plan moral, vous semblez croire qu'elles sont de nature à ruiner les principes les plus sacrés de l'humanité. Comme si la survie de nos valeurs était liée à l'interdit de « toucher à la vie ». Dès lors, il ne resterait plus, en effet, qu'à mener un combat, sans doute désespéré, pour défendre les croyances et les idéaux traditionnels contre les innovations incontrôlables de la science.

Cependant, il est clair que ceux qui, comme Michel Desnos, plaident pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires, ne renoncent pas pour autant aux exigences éthiques ! Les grands impératifs moraux ne varient pas : ils doivent seulement être transposés pour s'appliquer à des circonstances nouvelles. C'est tout l'objet notamment de la bioéthique. Le fait de travailler sur des embryons humains surnuméraires n'empêche pas de reconnaître en chaque individu une dimension d'absolu.

Pourquoi croyez-vous à ce point que vos idéaux ne puissent résister au développement de ces recherches ?

« Une fois les bornes franchies, il n'a plus de limites »

Éric Deschavanne

Je voudrais réagir par rapport à ce que disait Claude Capelier et à votre argument selon lequel « une fois les bornes franchies, il n'y a plus de limites ». La première borne franchie, cela a été l'IVG. On peut très bien admettre le respect de la vie dès l'origine tout en admettant que l'IVG donne une permission de tolérance. Effectivement, les possibilités nouvelles nous amènent à élargir le champ des tolérances. Mais pourquoi les questions éthiques aujourd'hui ne seraient pas celles des critères au regard desquels on peut autoriser, ou non, une certaine permissivité par rapport au principe fondamental ?

Claude Huriet

Parce que je ne sais pas sur quels arguments suffisamment forts, aussi objectifs que possible, pourraient être établis ces critères. Il faut préciser que la loi de 1975 n'a pas légalisé mais dépénalisé l'IVG. L'interruption volontaire de grossesse reste une transgression.

Éric Deschavanne

C'est ce que disait Claude Capelier : ce n'est pas une évolution sans cran d'arrêt. Malgré tout, il y a toujours un cadre moral qui limite l'évolution. On ne légitime pas l'infanticide par exemple.

Claude Huriet

Les crans d'arrêt peuvent lâcher. Il y a des exemples : le DPI ou l'assistance médicale à la procréation, etc. À ce sujet j'aimerais rappeler un épisode intéressant qui montre bien que l'on est souvent entraîné, malgré soi, vers une plus grande tolérance. La réalité nous force très souvent la main et on s'habitue !

L'insémination artificielle par tiers donneur répond à l'infertilité d'un couple d'origine masculine. En 1994, nous avons discuté à l'OPECST⁷ pour savoir s'il fallait autoriser cette pratique dans la loi sur l'assistance médicale à la procréation. Comme pour le DPI, une partie du Sénat ne souhaitait pas autoriser l'insémination artificielle par tiers donneur, pour des raisons qui tenaient davantage au Code civil et à la filiation plutôt qu'à des considérations éthiques. Alors que nous débattions en séance publique d'un amendement interdisant l'IAD⁸, Simone Veil, alors ministre de la Santé, a révélé que quelques centaines d'enfants étaient nés par insémination artificielle par tiers donneur. Si le législateur l'interdisait, ces enfants se seraient retrouvés « hors la loi ». Cela a été un élément important de la décision.

Enfin, je terminerai en disant que, pour toutes ces questions qui relèvent du don et de l'utilisation des éléments et produits du corps humain, la science doit aussi garder le bien-être de l'enfant à l'esprit. J'ai été invité, il y a un an ou deux, dans un collège à Nancy par des élèves qui avaient travaillé sur les questions éthiques, en particulier l'assistance à la procréation et l'insémination artificielle par tiers donneur. Je suis arrivé en plein drame ; peu de temps avant, une jeune fille a dit à ses camarades qu'elle était née par IAD. Elle avait terriblement souffert de ses origines éprouvant une haine du père et une sorte de mépris pour la mère. Sur cette question de l'infertilité par exemple, le risque est de prendre en compte l'attente du couple en négligeant le sort de l'enfant à naître et de privilégier le « droit à l'enfant » plutôt que « les droits de l'enfant à naître ».

Plus généralement, et j'en reviens à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, il est intéressant d'analyser des cas particuliers car on ne s'intéresse pas suffisamment au devenir des embryons et des enfants. J'ai lu sur ces sujets un ouvrage intitulé *L'embryon sur le divan* du psychiatre Benoît Bayle, chef de service à l'hôpital d'Orléans. À travers ses consultations de pédopsychiatre, il analyse comment, dans des cas

7. Office parlementaire d'Évaluation des choix scientifiques et technologiques.

8. Insémination artificielle par tiers donneur.

pathologiques, les conditions de la procréation peuvent influencer sur le comportement d'un enfant. Il parle des fécondations *in vitro*, des fécondations de plusieurs embryons qui ne vont pas tous être implantés. Selon lui, de graves et durables perturbations psychologiques peuvent être observées.

TROISIÈME PARTIE

CELLULES SOUCHES

EMBRYONNAIRES, CLONAGE

SCIENTIFIQUE : UNE NOUVELLE

FRONTIÈRE POUR LA RECHERCHE

Interview de René Frydman ¹

51

René Frydman est professeur de médecine, chef du service de gynécologie-obstétrique-reproduction de l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart.

Claude Capelier

Michel Desnos, Philippe Menasché et Josy Reiffers plaident en faveur d'une législation plus favorable aux recherches sur les cellules souches embryonnaires et sur le clonage scientifique. Claude Huriet, dans l'entretien qu'il a accordé sur ces questions, se montre au contraire très préoccupé sur les développements possibles de tels travaux : il souhaite que le législateur fasse preuve de la plus extrême prudence, voire même qu'il « organise la résistance » contre des pratiques scientifiques qui lui paraissent éthiquement dangereuses. Comment vous situez-vous dans ce débat ?

René Frydman

Je dirais tout d'abord, à propos de la recherche sur les cellules souches embryonnaires, qu'il y a deux stades : le stade cognitif et le stade thérapeutique d'une part, beaucoup plus lointain. Il y a de nombreuses choses à apprendre du stade cognitif : le processus par lequel une cellule

¹. 9 décembre 2005.

souche se transforme en d'autres lignées, se maintient, trouve un équilibre sans tomber dans l'anarchie cancéreuse. D'autre part, les phénomènes de passage d'une lignée à une autre, entre des spécificités cellulaires et d'autres. Il y a là une source de connaissance très utile.

Par exemple, si nous souhaitons dériver des cellules vers le trophoblaste, c'est-à-dire vers le placenta, ce n'est pas dans une optique thérapeutique qui viserait à colmater les fausses couches, mais plutôt afin de comprendre les mécanismes fondamentaux de migration et de prolifération cellulaires. Mais il y a d'autres objectifs très spécifiques : comprendre comment une cellule souche peut donner des gamètes. L'expérimentation a été menée sur les animaux, aussi bien du côté ovocyte que du côté spermatozoïde. Et puis il y a toutes les lignées et les processus de déterminations cellulaires dont l'étude offre un intérêt particulier pour comprendre la biologie du développement.

Donc avant d'envisager l'utilisation thérapeutique des cellules souches, la connaissance scientifique de ces mécanismes est fondamentale pour la recherche.

Cela nous conduit à ma deuxième question : peut-on percer le secret de ces mécanismes-là, uniquement par des expériences sur les cellules souches embryonnaires ou d'autres cellules souches ? Il me semble important d'aborder ce débat sur le plan des principes. Car je ne vois pas pourquoi il y aurait une limitation *a priori* du type de cellules utilisées. Il faut bien sûr travailler sur le plan cognitif aussi bien les cellules souches adultes, les cellules souches fœtales que les cellules souches embryonnaires. En fonction des résultats obtenus, on pourra discuter des applications et des difficultés éventuelles sur le plan éthique ou sur le plan organisationnel que soulèverait l'obtention de ces cellules. Il est vrai que le débat public est très plombé par des prises de positions idéologiques *a priori* autour de ces questions comme si l'embryon (hors d'un projet parental) devait être sacré dans un pays où l'IVG est autorisé jusqu'à la 14^e semaine.

Si l'on considère les publications étrangères et l'état actuel des connaissances, on s'aperçoit du retard très important de la France en ce domaine : il est dû en grande partie aux *a priori* idéologiques vis-à-vis de l'utilisation des cellules souches embryonnaires. En octobre 2005, j'ai été à un congrès aux États-Unis : une conférence sur les cellules souches rassemblait 4 000 personnes. Un certain nombre de chercheurs français, qui travaillent actuellement à l'étranger, souhaiteraient revenir dans notre pays pour approfondir ces sujets. Mais ils ne le peuvent pas car il n'y a pas de poste disponible, ce type de recherche étant interdit en France !

En troisième lieu, je dirais qu'au-delà de l'hypocrisie morale qui consiste à importer des cellules parce que l'on refuse de les créer soi-même, nous tombons dans la pure bêtise sur le plan scientifique parce que la plupart de ces cellules sont déjà issues de multipassages. Les conditions de leur obtention peuvent être questionnables dans une future visée thérapeutique car elles ont poussé sur des supports, des matrices qui n'offrent pas les meilleures garanties pour une utilisation en médecine humaine.

Pour conclure cette présentation, je rappellerais une évidence trop oubliée : certes, les chercheurs ne sont jamais sûrs de trouver ; mais si on ne cherche pas, on est sûr de ne rien trouver ! L'idée d'une thérapie cellulaire à partir de cellules souches dérivées est une belle idée que l'on doit explorer jusqu'au bout. Le bilan ne sera peut-être pas aussi positif que nous l'aurons espéré. Nous ferons peut-être des découvertes qui seront à l'opposé de ce que nous attendions. Mais je crois que cela a toujours été le principe même de la pensée humaine.

Claude Capelier

Les espoirs de retombées thérapeutiques restent donc lointains et incertains ?

René Frydman

Je n'en ai pas beaucoup parlé car je considère la première phase de recherche et d'expérimentation comme un préalable qui nécessitera

pas mal de temps. Il faut déjà que l'on vérifie qu'il y a une stabilité chromosomique après de nombreux passages. En outre, il y a des lignées particulières. Dans le domaine de la reproduction, le domaine qui me concerne, nous avons des embryons sur lesquels nous avons pratiqué un diagnostic préimplantatoire et dont nous savons qu'ils sont atteints d'une maladie. Si la possibilité nous est donnée d'établir des lignées à partir d'embryons malades, des lignées cellulaires qui se reproduisent dans de bonnes conditions, nous serons capables d'étudier le mécanisme à l'origine du bon ou du mauvais fonctionnement de certains gènes et ainsi de faire éventuellement agir d'autres facteurs qui pourraient les corriger.

Une équipe américaine vient d'ailleurs de publier un article extrêmement étonnant sur la question de la correction des gènes : elle s'est aperçue que les cellules souches obtenues à partir d'un embryon trisomique se corrigeaient. C'est-à-dire que les cellules souches d'embryons trisomiques donnent naissance à des lignées normales. Ce phénomène de correction n'est pas encore bien connu car la première constatation vient d'être faite. Les auteurs qui travaillent sur la fécondation *in vitro* en concluent qu'il y a là des sources de cellules saines.

Il s'agit juste d'un exemple pour montrer que nous ne sommes pas au bout de nos surprises dans ce domaine de recherche. De la même façon, la transdifférenciation des cellules et leur capacité à se reprogrammer ont représenté une découverte insoupçonnée.

Pourquoi faut-il autoriser le clonage scientifique ?

René Frydman

J'en suis là. C'est d'ailleurs pour cela qu'il me semble important de ne pas éliminer tout à fait la question du clonage scientifique du champ de recherche. Je viens d'apprendre, au demeurant, qu'il y a une commission parlementaire qui se remet au travail sur ce thème. Je ne vois pas, si l'on exclut les partis pris idéologiques, quels pourraient être les arguments scientifiques qui justifieraient que l'on n'explore pas cette voie de recherche. Néanmoins, elle ne me semble pas être la première priorité.

Il y a encore tellement d'aspects cognitifs à étudier et à mettre en œuvre avant d'envisager un clonage scientifique à visée thérapeutique ! Les premières phases du clonage scientifique, c'est-à-dire la transposition du noyau dans l'ovocyte, puis la restimulation, tous ces mécanismes-là, en tant que tels, sont passionnants. Donc, pour moi, c'est surtout sur le plan du développement des connaissances que l'on peut faire des choses desquelles découleront, comme dans toute médecine, des applications thérapeutiques.

Philippe Menasché

Si l'on ne pratique pas le clonage scientifique pour l'instant en France et que l'on attend que l'expérience se fasse ailleurs, quelles conséquences cela a-t-il pour le développement de la recherche ?

René Frydman

Si l'on ne recourt pas à ces expériences, on ne participe pas au courant scientifique de notre époque : nous sommes exclus des publications, des communications, des échanges, des groupes qui se forment, y compris à l'échelle européenne. Des investissements très importants sont faits dans certains pays. Ces travaux aboutissent vraisemblablement à des brevets dont la France se prive.

Ketty Schwartz a présenté un excellent rapport sur ce sujet à la dernière réunion de l'office parlementaire. Il dresse le tableau des pays qui autorisent ou interdisent ces recherches, ceux qui sont en retard par rapport à la recherche sur les cellules souches.

Philippe Menasché

Les pays qui autorisent le clonage scientifique représentent en tout plus de la moitié de la population du globe. Nous sommes donc dans la moitié minoritaire. Quand on voit la composition du Comité d'éthique qui va conseiller la Commission européenne, il n'y a pas lieu d'être très optimiste. Un certain nombre de membres sont farouchement hostiles. C'est un débat supranational.

Pour une position « plus républicaine » sur l'embryon

René Frydman

Je trouve qu'il y a autour de l'embryon un débat idéologique forcené. Pour ma part, je pense que c'est peut-être le dernier lieu où la République n'a pas tout à fait sa place. D'une certaine façon, ces polémiques prouvent que la séparation entre les Églises et l'État ne s'est pas correctement opérée : il y a dans le domaine scientifique une interpénétration des idéologies qui n'est pas justifiée.

Cela ne signifie pas qu'il ne doit pas y avoir de cadre, ni de loi, et de transparence dans le domaine de l'expérimentation scientifique. Certaines protections éthiques sont nécessaires : le droit des personnes par rapport à leurs gamètes doit être respecté. Mais il y a trop d'*a priori* idéologiques qui entravent la recherche scientifique, en particulier en ce qui concerne l'embryon *in vitro*. Le culte de l'embryon *in vitro* est supérieur à tout le reste, par exemple à celui qui entoure l'embryon de huit à dix semaines car il y a tout de même 250 000 IVG par an en France. Cette polarisation sur l'embryon *in vitro* renvoie à des débats philosophiques qui ne seront jamais clos. Je pense en effet que nous ne parviendrons pas à nous mettre d'accord sur le statut de l'embryon : les points de vue idéologiques sont forcément différents. Il faut sans doute laisser chacun face à sa conscience sur ce sujet. En revanche, la recherche scientifique et la République doivent pouvoir offrir une autre vision qui n'est pas teintée d'une idéologie aussi forte.

Claude Capelier

J'aimerais que vous développiez un peu ce thème sur lequel Claude Huriet s'est évidemment beaucoup exprimé. Son raisonnement peut se résumer ainsi : sur le plan des valeurs ou de la signification, il n'y a, dans le domaine de la recherche sur les embryons humains, que deux positions cohérentes : le respect de la vie dès l'origine, ou la « personnalisation différée ». Mais comme personne n'est d'accord sur le moment où cette personnification différée se manifeste dans la vie de l'individu, il

refuse de se rallier à cette position, d'autant qu'on ne peut définir un « statut » de l'embryon.

Pendant des siècles nous n'avons pas eu à nous préoccuper de ces problèmes. C'était le destin qui décidait. À partir du moment où l'on peut procéder à des fécondations *in vitro*, où l'on peut manipuler les cellules souches embryonnaires, le système de valeurs auquel l'opinion se réfère habituellement va être bouleversé. La société ne sait plus comment ces valeurs vont pouvoir s'appliquer et son extrême sensibilité face à ces questions vient de là. Est-ce qu'en réponse à Claude Huriet et face à cette angoisse, face que connaît une partie de l'opinion, vous avez des arguments à proposer en faveur d'une vision plus républicaine sur le sujet ?

René Frydman

Je crois que la société a déjà tranché : la loi sur l'IVG est claire. C'est la personne qui existe qui est prioritaire par rapport à la personne potentielle. C'est la mère qui décide de l'évolution de l'embryon. Il faut voir cette réalité en face.

La deuxième question est de savoir à partir de quel moment on peut parler de personne potentielle. Je crois que la potentialité de personne n'est vraiment pas la même avant et après l'implantation de l'embryon dans l'utérus de la mère. Après implantation, la potentialité de personne est bien sûr soumise à tous les aléas, ceux qui nous dépassent (tels qu'une fausse couche, une grossesse extra-utérine) ou ceux dont nous pouvons décider (en l'occurrence l'IVG). Mais à partir de l'implantation il est tout à fait légitime de discuter du moment au cours duquel la personnalité apparaît : formation de l'axe neuronal, des circonvolutions, la potentialité de survie à 22 semaines. Ce sont des débats qui existent depuis de nombreux siècles. Il y a des écrits des pères de l'Église dès les II^e, III^e, V^e siècles qui sont extrêmement riches sur ce sujet.

En revanche, avant l'implantation, il ne s'agit que d'un embryon *in vitro* : la personne potentielle est tout de même très éloignée. Il me semble donc important de distinguer l'embryon *in vitro* de l'embryon

in vivo. L'embryon *in vivo* a une potentialité incontestable qui va se heurter à la conscience de celle qui le porte. En revanche, la potentialité de l'embryon *in vitro* apparaît dans le laboratoire. En ce sens, je me demande si nous n'avons pas fait une erreur conceptuelle en refusant de nous ranger du côté anglo-saxon sur la question du « pré-embryon », même si la terminologie n'était pas bonne.

L'implantation est donc pour moi une étape fondamentale. Car c'est à partir de là qu'intervient une personne qui parle et qui est la seule à parler : la femme. Quand l'embryon est *in vitro*, il y a plusieurs voix : celle du couple, de la société, du corps médical. Je trouve que la potentialité de développement vers une personne n'est pas du tout mise à l'honneur sur un embryon *in vitro* car plusieurs regards vont intervenir sur cette évolution de la potentialité. S'il n'y a pas deux personnes qui disent : « Je veux cet embryon », cet embryon n'a pas de potentialité.

Philippe Menasché

As-tu une idée précise du nombre d'embryons surnuméraires² dans les laboratoires français aujourd'hui ?

70 000 embryons surnuméraires dont 40 000 sans projet parental

René Frydman

J'ai une idée plus ou moins précise, car c'est un stock qui tourne en permanence. Actuellement, il y a 70 000 embryons surnuméraires environ. J'espère d'ailleurs que l'agence de médecine aura un jour des statistiques fiables parce que cela fait vingt-cinq ans que l'on pratique la fécondation *in vitro* et que nous ne sommes pas capable d'avoir des résultats précis de la FIV.

2. Embryon conçu en clinique lors d'une fécondation *in vitro* pour induire une grossesse en cas de stérilité et qui, pour différentes raisons, ne peut pas être utilisé à cette fin (si l'embryon ne se développe pas normalement, ou si la femme tombe malade, a un accident, décède ou ne souhaite plus que l'embryon soit implanté dans l'utérus).

Sur ces 70 000 embryons, il en a 30 000 qui sont en attente car les couples vont les utiliser ou n'ont pas encore décidé s'ils souhaitent les détruire.

Pourquoi le chiffre est-il si important parmi les embryons restants ? Il représente le stock d'embryons congelés depuis le début, en 1986. Ils ont tous été conservés puisque l'on discutait de la loi de bioéthique : la loi de 1994 dit que l'on peut détruire ceux qui ont été conçus avant que le projet de loi ait été voté. Et pour ceux conçus à partir de 1994, il fallait attendre la révision de 1999 pour savoir quel allait être leur sort mais la loi n'a été votée qu'en 2004. Ce qui fait que la plupart des centres n'ont pas osé détruire les embryons conçus avant 1994, d'où cette accumulation.

Philippe Menasché

Aujourd'hui, peux-tu les détruire ? Un embryon congelé, par exemple, depuis six ans ?

René Frydman

Théoriquement oui. Mais les choses sont différentes dans la réalité. En 1994, la loi de bioéthique disait que l'on pouvait détruire les embryons qui allaient avoir plus de cinq ans et conçus avant 1994. Cela veut dire qu'en 1994, nous pouvions détruire ceux de 1989. Il n'y en avait pas tellement. En 1995, nous pouvions détruire ceux de 1990, etc. Nous avons alors tous pensé que la révision de la loi de 1994 pouvait revenir en arrière en 1999.

Et comme la loi de bioéthique, qui devait être promulguée en 1999, ne l'a été qu'en 2004, l'incertitude s'est prolongée et les embryons cryopréservés se sont accumulés. Depuis lors, des couples ont été d'accord pour que leurs embryons soient donnés à d'autres. Les décrets concernant le don d'embryons sont sortis il y a deux ans et celui-ci commence à peine se mettre en place. (Il faut d'ailleurs réactiver les donneurs pour être sûr qu'ils ne sont pas porteurs de maladies). L'organisation du don d'embryon n'est pas encore très performante en France.

Normalement le don d'embryon est public. Il faut qu'il y ait des centres publics agréés qui reçoivent ces embryons en vue de dons avec toutes les indications, afin que ces centres procèdent, eux, à la délivrance de ces embryons.

Tout cela n'est pas encore mis au point. Il y a les embryons congelés encore en attente dont la destinée est d'être donnée à d'autres couples. Ils commencent à être décongelés. Et puis il y a les embryons consacrés à la recherche dont le couple a autorisé la destruction avec utilisation préalable pour la recherche. Là aussi, ils sont en attente car l'autorisation de recherche n'a pas été donnée.

Philippe Menasché

Comment sont-ils détruits ?

René Frydman

Ils sont décongelés. Il n'y a pas de gestes invasifs. Cela n'a rien à voir avec une interruption volontaire de grossesse. Ils sont invisibles à l'œil nu.

Philippe Menasché

Est-ce que tu as une idée du pourcentage de couples qui acceptent ou qui refusent le don d'embryons à des fins de recherche ?

50 % des couples acceptent de donner leurs embryons surnuméraires pour la recherche

René Frydman

Parmi les couples qui n'ont plus de projets parentaux, il y a à peu près 50 % des couples qui acceptent de donner leurs embryons pour la recherche aujourd'hui. On était à 33 % il y a quelques années.

Michel Desnos

Les autres refusent ou ne prennent pas position ? Comment était posée la question ?

René Frydman

C'est évolutif. Il y a des gens qui veulent une destruction pure et simple.

Philippe Menasché

Je pense que ce chiffre de 50 % illustre le décalage qui existe entre la société telle qu'elle est aujourd'hui en France (laquelle accepte globalement que des recherches soient menées sur l'embryon, le clonage thérapeutique etc.) et puis les craintes, les réticences des hommes politiques ou des administratifs qui sont chargés de réguler ces expérimentations et qui ne sont pas du tout en phase avec l'opinion. Qu'en penses-tu ?

René Frydman

Je ne sais pas. J'ai lu quelques interviews réalisées dans des pays anglo-saxons ou nordiques à propos de la recherche sur l'embryon, le clonage thérapeutique, etc. L'enquête avait été faite dans une université nordique plutôt ouverte : 50 % d'étudiants y étaient quand même assez opposés. J'avais été étonné car je pensais que dans une université non confessionnelle, il y aurait davantage de personnes favorables à ce type de recherche.

Philippe Menasché

Il n'y avait eu aucune pédagogie qui avait été faite sur ces 50 % d'étudiants.

René Frydman

C'est exactement la même chose pour le don d'embryon que pour le don d'organes : si l'on se projette vingt ans en arrière, combien de personnes acceptaient le don d'organes ? Cela dépend beaucoup du timing. Le don d'organes aujourd'hui est dans une situation dramatique. Alors que le don d'embryon ne connaît pas les mêmes difficultés. Car les couples qui donnent leurs embryons ont eu leurs enfants, ils sont donc en mesure de comprendre plus facilement à ce moment-là qu'ils vont participer au progrès général.

Michel Desnos

Revenons aux chiffres : sur les 70 000 embryons, 30 000 font encore l'objet d'un projet parental. Il en reste donc 40 000 disponibles pour la recherche. Si un jour, on pouvait travailler sur les embryons qui ne sont plus l'objet d'un projet parental et avec l'accord des parents, cela représenterait des fourchettes de combien ?

René Frydman

Cela représenterait au moins 10 000 embryons. En sachant que pour créer des lignées, nous n'avons besoin que de quelques embryons. Tout cela n'est qu'une évaluation approximative. Mais je pense vraiment qu'il n'y a pas de difficultés d'adéquation entre, d'une part, les besoins de la recherche et, d'autre part, les embryons qui existent et qui sont en attente.

Depuis que la loi a été votée en 2004, le principe de la recherche sur les embryons est acquis. D'ailleurs les décrets autorisant cette recherche viennent de sortir en mars 2005. Même si l'on a vu, avec ce qui s'est passé pour la nomination de la responsable de l'agence de médecine, que les combats ne sont pas finis. La recherche sur les embryons peut encore être freinée, exactement comme cela s'est passé avec le

dépistage préimplantatoire : pendant les cinq ans qui ont suivi le vote de la loi, nous n'avons pas pu pratiquer le DPI.³

Par contre, le clonage scientifique ou la création d'embryon pour la recherche restent interdits par la loi. Ce sont les sujets de débats à venir.

Créer des embryons : une utopie de savants fous ou un progrès médical ?

René Frydman

Ce n'est pas une bonne façon de dire les choses mais, si nous voulons faire des études en amont, au niveau des gamètes, nous sommes obligés, à un moment donné, de réaliser une fécondation pour valider telle ou telle étude. Un exemple : on veut tester un mode de congélation d'ovocytes parce que l'idée est très belle et que si l'on parvenait à congeler des ovocytes, il ne serait plus nécessaire de congeler des embryons. Mais il y a plusieurs modes de congélation. Pour savoir lesquels sont les meilleurs, il est indispensable de réaliser une première fécondation pour vérifier les stades de développement de l'embryon et s'assurer que cela n'a pas entraîné d'anomalies flagrantes en termes d'équipement chromosomique ou de formations des gènes. Si on ne procède pas à ce type d'expérimentation, on en est alors réduit à faire de la congélation, féconder, remettre l'embryon dans l'utérus de la mère, puis attendre neuf mois en espérant que tout aille bien ! C'est une situation extrêmement paradoxale où finalement l'on a le droit de réaliser une expérimentation sur le nouveau-né mais pas sur l'embryon !

Évidemment, si l'on pratiquait ce genre d'études sur l'embryon, il faudrait de toute façon dire que cela ne constitue pas une garantie absolue. Mais cela serait une première étape importante.

Enfin, si on fait mûrir les ovocytes *in vitro*, il faudra vérifier que les ovules obtenus sont fécondables. On ne va pas les remettre dans

³. Diagnostic préimplantatoire.

l'utérus immédiatement sous prétexte qu'on ne peut pas les étudier. C'est la même chose pour les spermatozoïdes : est-ce que les spermatozoïdes très jeunes, qui ne sont pas arrivés à maturité, sont susceptibles de provoquer des anomalies ou pas ? Il faut à un moment donné les féconder pour le savoir.

Les débats actuels doivent aussi porter sur cet aspect-là de la recherche sur les embryons. Il faudra savoir si des études qui se font en amont sur les gamètes peuvent justifier, dans des cas bien ciblés, la constitution d'« embryons conséquences d'une recherche ». C'est pour cela que l'expression « embryon pour la recherche » n'est pas bonne : il ne s'agit pas de produire ou de distribuer expressément des cobayes pour la recherche. Il s'agit de recherches en amont pour lesquelles on a besoin de fécondation sans projet parental.

Si l'on autorisait le clonage scientifique, n'y aurait-il pas un risque de marchandisation des ovules ?

René Frydman

Et puis il y a le clonage scientifique que je préfère appeler ainsi plutôt que clonage thérapeutique. Il nécessite un certain nombre d'ovocytes. Pour le moment il est interdit, mais il faudra un jour aborder cette question même si l'urgence n'est pas la même que pour les cellules souches.

Michel Desnos

La crainte majeure concernant le clonage scientifique porte sur les dons et la marchandisation des ovules. Est-ce que tu peux nous dire un mot de cela, en France et dans d'autres pays ?

René Frydman

Je crois qu'il faut distinguer deux stades sur ce sujet : le stade de mise au point et le stade ultérieur d'application, car cela ne concerne pas forcément les mêmes sources d'ovocytes.

Au stade de mise au point, il est vrai qu'il faut que les ovocytes obtenus soient parfaitement cadrés sur le plan éthique. Ils pourraient provenir de patientes qui seraient volontaires au cours d'une intervention chirurgicale – coelioscopie chez une femme jeune. C'est comme cela que j'ai commencé la fécondation *in vitro*. Au début, il s'agissait de patientes qui se faisaient opérer d'une coelioscopie et auxquelles je demandais si elles acceptaient de le faire au quatorzième jour du cycle : je prélevais alors un ovocyte. Je ne le fécondais pas, mais nous regardions déjà ce qu'était un ovocyte mature car à l'époque on ne savait pas à quoi cela ressemblait. C'est donc une possibilité qui n'est pas simple à organiser mais envisageable.

La deuxième possibilité est celle-ci : ce sont des femmes qui recourent à une fécondation *in vitro* et qui accepteraient que, parmi les ovocytes prélevés, un ou deux soient donnés à la recherche tout en sachant que c'est une perte de chance potentielle (surtout pour le deuxième enfant).

La troisième voie est celle des volontaires saines qui n'ont pas besoin d'être opérées, ni de recourir à des fécondations *in vitro*. Il y a deux techniques et une condition. Soit le prélèvement se fait en cycle naturel, il n'y a pas de stimulation et donc un seul ovocyte : ce procédé n'est pas anodin mais assez simple tout de même. Soit le prélèvement se fait par la stimulation des ovaires comme pour la FIV.

Quelle est la motivation de ces femmes qui vont faire du don d'ovocytes ? Il y a quelques volontaires, des « passionnaries de la recherche » : la plupart sont des couples volontaires parce qu'ils ont bénéficié d'un don de sperme. Il n'y en a pas beaucoup.

Je ne parle même pas de rémunération possible : nous serions dans un autre débat. On pourrait tout à fait envisager, un peu comme les CECOS⁴, des formules qui désolidarisent ceux qui bénéficient des dons de ceux qui donnent. Mais je crois qu'il s'agit tout de même d'un thème de société car je suis très surpris de l'augmentation du nombre de

4. Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain.

femmes au-delà de 45 ans qui ont recours au don d'ovocytes à l'étranger, surtout en Espagne. Les jeunes filles espagnoles sont rémunérées pour le don d'ovocytes à l'étranger, lorsqu'il y a un projet d'enfants, mais pas à des fins de recherche.

Pour la mise au point, il y a différentes possibilités.

Des perspectives très limitées pour le clonage thérapeutique

Philippe Menasché

Je crois qu'il ne faut pas trop s'aventurer vers le clonage à visée thérapeutique. Il est très intéressant d'écouter ce que vous dites sur le don d'ovocytes mais je crois que le clonage thérapeutique comme le souhaite Marc Péchansky sera difficile à mettre en œuvre. À partir du moment où l'on se projette dans l'application thérapeutique pour traiter des maladies qui touchent des centaines de milliers de personnes dans le monde, je vois mal aujourd'hui comment nous pourrions nous y prendre : on va à chaque fois injecter x ovocytes, sur ces x ovocytes on en gardera un, grâce auquel on va dériver une lignée de cellules souches enfin il va falloir à chaque fois opérer la totalité des contrôles. On peut douter de l'implication des entreprises dans une démarche à la viabilité économique aussi douteuse.

Lorsque l'on sait qu'avec 500, 1 000, lignées on a la possibilité d'avoir des banques qui en terme de système HLA⁵ recouperaient l'essentiel de la population et que tu nous dis qu'il y a 10 000 embryons en gros dont on pourrait dériver des lignées, il semblerait plus pragmatique de typer ces lignées dans le système HLA et d'avoir une banque de cellules comme on a une banque de greffes de moelle.

5. HLA : *Human Leucocyte Antigens*. Système HLA ou complexe d'histocompatibilité : système de compatibilité génétique des tissus. Les greffes sont d'autant mieux tolérées qu'il y a compatibilité entre donneurs et receveurs touchant les caractéristiques de leurs systèmes HLA.

René Frydman

Je suis d'accord mais c'est pour cela que je divisais en deux. Il y a la mise au point puis les éventuelles applications.

Philippe Menasché

Quand tu fais une FIV, combien as-tu d'embryon ?

René Frydman

On dispose d'à peu près huit à dix ovocytes qui aboutissent à trois embryons en moyenne.

Pour la fécondation *in vitro*, on procède par voie vaginale soit sous anesthésie locale, soit sous anesthésie générale. Cela dure cinq minutes. Après simulation, on aspire, puis on donne ce que l'on a extrait au laboratoire qui va chercher et trouver huit à dix ovocytes. On peut procéder sans stimulation chez certaines femmes. Après, on met en contact les huit à dix ovocytes avec les spermatozoïdes, sauf s'il y a très peu de spermatozoïdes. Dans ce dernier cas, on procède à l'ICSI⁶ c'est-à-dire à l'injection directement à l'intérieur de l'ovule. Puis on laisse le tout dans un milieu fermé et deux jours après on regarde combien d'embryons se sont formés.

Philippe Menasché

Certains couples utilisent-ils les trois embryons ?

René Frydman

Si l'on injecte les trois embryons, il est rare que les trois se développent. D'abord, un ou deux embryons seulement sont injectés. Les autres sont congelés pour éviter les grossesses multiples. Au début, on ne maîtrisait pas encore très bien la technique de la FIV : trois, quatre ou cinq

6. *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*.

embryons étaient injectés pour compenser les mauvais résultats. Et il y avait donc davantage de grossesses multiples.

La tendance générale aujourd'hui est « d'économiser » les embryons ; on connaît mieux les embryons, les couples qui recourent à la FIV. L'objectif est d'éviter les triplés et de diminuer les grossesses gémellaires. D'où le nombre d'embryons congelés qui va augmenter.

J'en reviens à la première question qui était : si on autorise aujourd'hui le clonage scientifique où trouver les ovocytes nécessaires ? J'ai énuméré toutes les possibilités. La congélation d'ovocytes va se développer car cela représente une solution pour les femmes cancéreuses qui veulent préserver leur fertilité. Elles demandent à ce que l'on congèle leurs ovocytes lorsqu'elles apprennent qu'elles vont subir une chimiothérapie. Mais il y a aussi une autre source d'ovocytes : quatre à cinq fois par an, il nous arrive de voir des femmes qui ont huit, dix ovocytes qui ne sont pas fécondés parce qu'il n'y a pas de spermatozoïdes : soit parce que l'homme est opéré chirurgicalement sans succès, soit parce qu'il y a une masturbation impossible ce jour-là. Donc les ovocytes ne sont pas utilisés mais jetés.

Nous disposons donc, de temps en temps, d'un certain nombre d'ovocytes qui pourraient participer à une mise au point et à l'avancée cognitive du clonage scientifique.

On dispose d'un nombre suffisant pour développer la recherche fondamentale sur le clonage

Philippe Menasché

As-tu une idée quantitative en mettant bout à bout ces différentes sources ? Un ordre de grandeur.

René Frydman

Si tous les centres faisaient ce que je viens de dire, nous disposerions de deux à cinq mille ovocytes. C'est tout à fait suffisant pour la

phase cognitive. À propos du clonage thérapeutique, je voulais dire que la moitié du ciel étant féminin, certaines femmes fourniront leurs propres ovocytes, comme pour les greffes.

Michel Desnos

Quand tu dis que la moitié de la population sont des femmes et que l'on envisage très bien qu'elles donnent leurs ovules pour elles-mêmes ou pour un de leurs enfants, c'est une façon de répondre à Philippe qui, au cas où le clonage aurait un débouché thérapeutique, se demandait comment on aurait une banque, type banque de moelle, avec une compatibilité HLA⁷.

Philippe Menasché

Je suis d'accord sauf que, même si les choses peuvent s'améliorer, il faut aujourd'hui un grand nombre d'ovocytes pour fabriquer une lignée.

Michel Desnos

Dans cinq ans, dix ans, vingt ans combien de lignées serons-nous capables de fabriquer ?

René Frydman

De toute façon, si nous ne parvenons à obtenir qu'un seul embryon sur 500 ovocytes, cela ne fonctionnera jamais.

Michel Desnos

Si Philippe tient ce discours assez nuancé sur le clonage thérapeutique, c'est pour d'autres raisons : parce qu'il a réalisé certaines avancées thérapeutiques différentes sur lesquelles nous avons travaillé ensemble.

7. Cf. p. 66.

Philippe Menasché

Non, je dis cela parce que j'essaye de considérer le clonage thérapeutique dans toute sa complexité : même si l'on n'a besoin seulement que de quelques ovocytes pour obtenir un embryon, dans un deuxième temps, la création de la lignée n'est pas une chose très facile. Il y a ensuite la spécification de la lignée dans la direction cellulaire voulue : la cellule pancréatique, la cellule cardiaque, etc. Mais il y a surtout la série de contrôles que l'on va être ensuite obligé de faire sur chaque lignée : caryotype, la virologie. Cela devient donc une thérapie lourde.

René Frydman

Nous aurions tenu le même discours sur la greffe cardiaque il y a vingt ou trente ans. Il s'agit d'une thérapie lourde : d'ailleurs il n'y en a que 300 par an.

Claude Capelier

À vous entendre, la conclusion qui s'impose, c'est qu'il ne serait pas du tout inenvisageable, en dehors de l'aspect cognitif, de recourir au clonage thérapeutique dans des cas où l'on ne pourrait pas trouver de thérapie de substitution.

René Frydman

C'est pour cela que je distingue bien les deux phases. Parce que je pense que l'on a une autre source d'ovocytes à partir du moment où l'on a recours au clonage thérapeutique et que la mise au point, l'aspect cognitif ne nécessite pas une source d'ovocytes très importante. Il y a souvent une confusion des deux.

Créer deux ou trois « instituts de recherche sur les cellules souches » en France

René Frydman

Le dernier point sur lequel je voudrais revenir est celui-ci : je crois qu'il est opportun d'envisager des concentrations de moyens sur un, deux ou trois lieux en France. C'est une évidence. Une fois que l'on a réfléchi à l'intérêt que représente ce type de recherche, il faut l'encadrer et surtout la soutenir, l'aider. Il faut regarder ce qu'il se passe dans le monde si l'on veut être compétitif : des instituts de cellules souches ont été créés en Californie, en Chine. Il y a des systèmes de réseaux, des compétences et surtout davantage de moyens en hommes nécessaires pour coordonner ce travail cognitif. Nous devons faire en sorte qu'il y ait, en France, une force de frappe importante.

71

Philippe Menasché

Sinon, il se passera ce qu'il s'est passé pour la greffe cardiaque : chacun fait sa greffe dans son coin. Pendant des années cela s'est passé ainsi, chaque service chirurgical faisait sa transplantation. Après quelques années, il y a finalement eu une autorégulation.

René Frydman

C'est le défaut de notre pays. C'est important de le dire car même si l'on avait toutes les autorisations, même si les hommes politiques avaient à cœur de rendre la France compétitive dans ce domaine, si l'on en reste à l'éparpillement pour faire plaisir à tout le monde, on ne fera rien.

Michel Desnos

On peut prévoir ce qui va se passer : les décrets vont sortir à Noël et puis en janvier on risque d'avoir une efflorescence de projets.

Philippe Menasché

Est-ce que tu as une idée du nombre d'équipes en France qui savent dériver les lignées de cellules souches ?

René Frydman

Non, mais j'ai une idée du nombre de personnes qui pensent en être capables !

Michel Desnos

Je pense que ce principe de concentration des moyens est absolument fondamental. Car si demain toutes les autorisations étaient données, tout le monde ferait de tout. On le voit bien avec les cellules médullaires dans l'infarctus. Tous les centres français en font, bien qu'aucun ne soit crédible en France aujourd'hui pour cela

René Frydman

Est-ce qu'il faut treize centres en France ? J'en doute, même s'il y a treize équipes. Il faut mutualiser, mettre en commun nos centres de recherches. Je prends l'exemple du DPI,⁸ un sujet extrêmement sensible sur lequel nous avons tranché : il y a trois centres en France. Selon moi, il en faudrait un ou deux en plus. Car nous faisons aujourd'hui attendre les gens pendant un an et demi. C'est dramatique.

Néanmoins, pour l'établissement du mode de fonctionnement dans un cadre éthique, transparent et clair, je crois qu'il faut d'emblée concevoir cela. Et c'est vrai que la démarche mérite un soutien au plus haut niveau, y compris à l'Élysée où nous avons eu une réunion récemment sur l'importance de la recherche.

8. Diagnostic préimplantatoire.

Michel Desnos

Crois-tu que cette démarche va avoir une portée ?

René Frydman

Il faut en faire dix pour qu'il y en ait une qui fonctionne. À mon avis, il faut que l'on arrive à identifier, fléchier et concentrer nos efforts pour être au niveau international.

Claude Capelier

Est-ce qu'il y a une marche à suivre pour cela ? Une méthode qui tienne compte du contexte français ?

René Frydman

On peut s'inspirer de l'exemple du DPI, qui est intéressant en effet, car certaines personnes au pouvoir à l'époque ont permis de faire avancer les choses en fléchant l'effort. Il y a deux phases : la loi ou les règles qui donnent le nombre limité (l'objectif étant la concentration et la mutualisation), ensuite, il faut que cela s'accompagne d'une aide.

Philippe Menasché

Dans un premier temps, je pense qu'il ne peut y avoir quatre ou cinq centres en France pour dériver les lignées. Il faut qu'il y ait un seul centre avec des moyens importants.

Une alternative au clonage**Philippe Menasché**

J'ai une dernière question. Tu as vu sans doute l'article dans la revue *Nature* qui dit que pour contourner le problème des embryons, on peut, comme pour le DPI, prélever une seule cellule et à partir de cette cellule, dériver une lignée de cellules souches. Est-ce que cela te paraît

possible ? Les parents vont-ils accepter la biopsie du blastomère ? À des fins exclusives de recherche puisque l'embryon est supposé poursuivre son développement. Quel est le risque ?

René Frydman

Le risque est nul car on pratique déjà ce prélèvement de cellule pour le DPI. Pour le moment, nous suivons 90 enfants depuis quatre ans, qui ont tous subi un DPI au stage embryonnaire. Nous avons d'ailleurs tout de suite mis en place un suivi des enfants lorsqu'on a commencé en France le DPI, ce qui n'a pas été fait aux États-Unis. Il n'y a aucun effet sur la taille ni sur le poids des enfants, etc.

Philippe Menasché

Penses-tu que les parents accepteraient ?

Michel Desnos

Le comité de bioéthique nord-américain a fait, il y a six mois ou un an, une étude sur les alternatives au clonage. Il proposait cette technique notamment.

René Frydman

Je ne sais pas. En revanche, je sais que l'on peut convaincre une femme de donner ses ovocytes, volontairement. Dans le dernier groupe d'obtention des ovocytes à visées cognitives, il y a tout de même des femmes qui font des donations volontaires, celles dont les maris ont bénéficié d'un don par exemple. Le prélèvement peut se faire par cycle naturel ou par stimulation, ce qui est toujours un peu plus lourd et pénible. Les premières fécondations *in vitro* se faisaient en cycle naturel. Puis, dans un souci de plus grande efficacité, et sous la pression de l'industrie pharmaceutique qui a vu là un champ intéressant, tout le monde procédait par stimulation. Nous sommes revenus à la technique du cycle naturel : nous avons des résultats assez intéressants même s'il ne s'agit que d'un seul ovocyte. Le prélèvement en cycle naturel ne nécessite

qu'une piqûre intramusculaire à faire à un moment donné pour déclencher l'ovulation, puis il y a un geste sans anesthésie à faire. L'obtention de l'ovocyte est très rapide.

Il y a certains aspects de la recherche que nous n'avons pas abordés mais dont j'aimerais dire un mot. Il y a un malaise autour du prélèvement sur les cadavres. On pourrait en discuter : on prélèverait pour la recherche, pas pour faire des enfants bien évidemment. Il faudrait maîtriser la maturation, prendre des femmes jeunes décédées au moment de l'ovulation. Il y a des pistes qu'il faudrait explorer. Ces prélèvements sur cadavre ont suscité des protestations. Je crois que cela s'est fait très récemment en Angleterre. Cette question devrait faire l'objet d'un débat. Imagine une jeune femme en état de survie, à partir du moment où la famille accepte le don d'organes pourquoi ne pas accepter le don d'ovocytes ?

Michel Desnos

Cela ne pose pas de problème technique ?

René Frydman

Il y a deux choses : prélever des ovocytes sur une femme qui est en état de mort apparente parce qu'elle a des cycles ou bien prélever des ovocytes sur une femme décédée qui fabrique naturellement beaucoup d'ovocytes.

Normalement, on donne un traitement de stimulation à la femme pour obtenir plusieurs ovocytes. C'est fastidieux, cela coûte cher. Il y a des femmes (5 %) qui ont des ovaires que l'on appelle polykystiques, c'est-à-dire qui ont tendance à fabriquer beaucoup de follicules. On les prélève sans traitement, on obtient des ovocytes que l'on fait maturer *in vitro* pendant 24 heures. C'est-à-dire qu'au lieu de se faire dans les ovaires, la fin de la maturation a lieu *in vitro*. Actuellement, il y a une vingtaine d'enfants en France qui sont nés par cette technique.

Il y a donc plusieurs sources d'ovocytes possibles : il y a l'ovocyte mur ou stimulé, l'ovocyte en phase folliculaire que tu peux terminer en

maturation *in vitro*. Ce sont deux pratiques que l'on maîtrise. Puis il y a la troisième phase, avec prélèvement de la corticale ovarienne de l'ovaire entier que l'on fait maturer *in vitro*, qui est une phase de recherche pour l'avenir. Elle va permettre de répondre à des questions sur le cancer donc cela va se faire. Cette technique pourrait être utilisée pour l'obtention d'ovocytes.

Michel Desnos

En résumé, il n'y a pas de déficit d'ovules pour la recherche cognitive.

René Frydman

En tout cas, je pense que l'on peut se mettre en ordre de bataille éthique pour en obtenir un nombre suffisant.