



Dossier Bioéthique

Cellules souches embryonnaires Des simplifications attendues

Le législateur reconnaît une différence de statut entre l'embryon et les cellules souches embryonnaires : les travaux sur ces dernières relèveront désormais d'un régime déclaratif. Le projet de loi ouvre aussi de nouvelles possibilités de recherche et encadre pour la première fois les expérimentations sur les iPS.



Pierre Savatier, directeur de recherche à l'Inserm : « Actuellement, les cellules embryonnaires demeurent l'outil de référence pour étudier les premiers stades de développement. »

développement, directeur de recherche à l'Inserm. Mais quand on s'intéresse aux mécanismes moléculaires de développement, il nous faut travailler sur le modèle de référence. Et à ce jour, les CSEh demeurent le "gold standard". » « Les incertitudes sur la stabilité génomique et épigénétique des iPS peuvent notamment impacter la production GMP d'un médicament, souligne Tuan Huy Nguyen, directeur général de la société française Goliver Therapeutics, qui développe une thérapie cellulaire à base d'hépatocytes dérivés de CSEh pour le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë. En outre il est très difficile pour une petite société comme la nôtre d'acquiescer des licences sur les brevets liés aux iPS pour des applications biomédicales. » Les arguments avancés par les scientifiques auditionnés lors de la préparation de la révision de la loi bioéthique ont convaincu le législateur de la nécessité de continuer à permettre le recours aux CSEh pour certains travaux de recherche et de développement thérapeutique. Le titre IV du nouveau projet de loi, tel que remanié par la Commission spéciale chargée de l'examiner, ne se contente pas de renouveler le régime « d'autorisation sous conditions » instauré en 2013. Il présente des avancées jugées très importantes par les acteurs concernés, à commencer par la distinction opérée entre l'embryon et les lignées de CSEh qui en sont déri-

Douze ans après leur découverte par l'équipe du Pr Yamana au Japon (couronnée par un prix Nobel en 2012), les cellules souches pluripotentes induites ou iPS, obtenues à partir de cellules adultes différenciées, n'ont toujours pas réussi à supplanter l'embryon ou les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh). « Beaucoup de sujets de recherche peuvent être conduits efficacement avec les iPS, estime Pierre Savatier, biologiste du

vées. Pour ces dernières, une déclaration du protocole auprès de l'Agence de la biomédecine (ABM) sera désormais suffisante, celle-ci ayant la possibilité d'exprimer son opposition dans un délai qui sera fixé par voie réglementaire.

Réduire le risque de contentieux

« Cette séparation de nature juridique entre l'embryon "surnuméraire" et les lignées de CSEh, qui ont un jour été dérivées d'un de ces embryons, répond à une demande des scientifiques », explique le député Philippe Berta, rapporteur du titre IV. Contrairement à un embryon aux tout premiers stades de son développement, dont chaque cellule est totipotente, une lignée de cellules souches dérivée d'un embryon n'est que pluripotente, et incapable de reformer

Premier cadre législatif sur les iPS

Trop "récentes" à l'époque de la dernière révision de la loi bioéthique, les iPS avaient été écartées par le législateur, alors même qu'elles partagent avec les cellules embryonnaires de nombreuses propriétés. Une situation regrettable pour nombre d'observateurs. « Certes l'obtention des iPS ne requiert pas de destruction d'embryon, mais leur utilisation, elle, pose les mêmes questions », souligne Mathilde Girard, consultante spécialisée dans l'accompagnement des sociétés travaillant sur ces technologies. Pour le biologiste Pierre Savatier, « l'absence de régulation sur l'utilisation des iPS nous semble à nous, chercheurs, totalement non éthique ». Le projet de loi vise à corriger cette lacune en imposant aux iPS les mêmes contraintes qu'aux CSEh pour certaines applications bien définies, comme la différenciation de ces cellules souches en gamètes. A savoir une déclaration des protocoles auprès de l'Agence de la biomédecine, celle-ci ayant la possibilité de s'y opposer (dans un certain délai et après avis public de son conseil d'orientation). Un encadrement que Mathilde Girard juge « a minima ».



Philippe Berta, co-rapporteur du projet de loi bioéthique : « La réglementation actuelle est administrativement trop contraignante et prête le flanc à de nombreuses attaques juridiques. Il faut donner un peu d'oxygène à nos chercheurs. »

un organisme entier. « Le fait que les projets portant sur des CSEh soient soumis à autorisation de l'agence faisait prendre beaucoup de retard à notre recherche dans ce domaine », estime Philippe Berta. « La réglementation actuelle a pu dissuader certaines équipes de se lancer dans cette voie, du fait de la complexité des dossiers à monter », reconnaît Pierre Savatier. A dater du 20 août 2019, trente-cinq équipes françaises étaient autorisées à travailler sur les CSEh ou

sur l'embryon. Depuis 2004, une centaine d'autorisations de protocoles de recherche ont été délivrées (74 portant sur les CSEh et 23 sur l'embryon), selon les données fournies par l'ABM. Mais ces décisions sont très régulièrement attaquées. Depuis 2008, 48 requêtes ont ainsi été déposées contre des autorisations de protocoles de recherche, que ce soit sur l'embryon ou les CSEh, n'aboutissant qu'à deux annulations définitives. « Ces attaques créent toujours un stress et des complications, surtout quand elles portent sur des projets déjà bien avancés », témoigne Pierre Savatier. « Avec le nouveau régime prévu par le projet de loi, et déjà adopté par certains pays européens comme le Royaume-Uni ou la Belgique, non seulement la charge administrative pour les équipes diminuera, mais le nombre de recours administratifs également », résume Alexandre Regniault, avocat associé chez Simmons & Simmons. « Ces nouvelles dispositions sont de nature à rassurer nos investisseurs en levant un doute majeur sur la pérennité de nos projets », se réjouit Tuan Huy Nguyen. L'avocat Thomas Roche, coresponsable du département sciences du vivant du cabinet Delsol, pointe en revanche un « manque de transparence » qui, lui, pourrait faire l'objet d'attaques par les opposants à ce type de recherche. En effet, « alors que jusqu'à présent les décisions de l'ABM sont toutes publiées au *Journal officiel*, le texte ne dit rien sur une éventuelle publicité des protocoles de recherche portant sur les CSEh qui ne seront plus soumis à autorisation », relève-t-il.

Des barrières levées

En dépit de nombreux amendements visant à l'interdire, la recherche sur l'embryon et la dérivation de nouvelles lignées de CSEh restent également autorisées. Même si, aux dires des chercheurs français, les équipes recourent très majoritairement pour leurs travaux à des lignées déjà anciennes, ces dernières ne remplissent pas toujours les conditions requises pour des applications cliniques thérapeutiques, d'où la nécessité de pouvoir au besoin en dériver de nouvelles suivant des protocoles plus adaptés. Les protocoles portant directement sur les embryons surnuméraires seront toujours soumis au rigoureux processus d'autorisation de l'ABM. Mais le projet de loi ouvre une autre porte, en modifiant un article du Code de la santé publique interdisant jusqu'ici « la création d'embryons transgéniques ou chimériques ». Le législateur a en effet souhaité autoriser,

toujours à des fins de recherche in vitro, le recours aux nouvelles techniques d'édition du génome, comme Crispr-Cas9. « Cette possibilité qui nous est offerte est cruciale pour les études sur le développement embryonnaire », se félicite Pierre Savatier. Le projet de loi autorise aussi, sous contrôle de l'ABM, la création d'embryons chimériques par l'introduction de cellules souches humaines dans un embryon animal, l'inverse restant interdit. Une clarification saluée par Pierre Savatier : « Ce type de manipulation nous permettra de tester la qualité des CSEh et leur pluripotence dans un environnement embryonnaire normal, ainsi que la qualité des modèles cellulaires. »

Enfin, le législateur comble un curieux vide juridique : la durée de culture in vitro des embryons surnuméraires n'était jusqu'ici pas limitée. « Au moment de la précédente révision, la question ne se posait pas car il était techniquement impossible de cultiver les embryons au-delà de quelques jours, rapporte Pierre Savatier. Aujourd'hui des protocoles existent, permettant de les cultiver plus longtemps. » Le projet de loi prévoit une durée limite de quatorze jours, correspondant à un stade où les trois feuillet embryonnaires sont différenciés, mais les futurs organes non encore ébauchés. Les principaux garde-fous établis par le passé demeurent, à commencer par le premier d'entre eux, rappelé maintes fois lors des débats : la réimplantation dans un utérus humain d'un embryon manipulé dans le cadre d'un projet de recherche reste strictement interdite. ■

Julie Wierzbicki

(1) Depuis la loi de 2004 ne peuvent être utilisés à des fins de recherche que des embryons issus d'une fécondation in vitro dans le cadre d'une PMA mais ne faisant plus l'objet d'un projet parental, et dont les personnes dont ils sont issus ont donné leur accord pour qu'ils soient utilisés à cette fin (soit environ un quart des embryons surnuméraires).

Les CSEh toujours interdites de brevet

Il est interdit en Europe de breveter toute invention ayant requis, même à un stade en amont, la destruction d'un embryon humain ou l'utilisation de l'embryon comme matériau de départ, selon un arrêt rendu par la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) le 18 octobre 2011. Et depuis lors, « la réglementation européenne sur le sujet n'a pas changé », confirme Thomas Roche, du cabinet Delsol. Pour son confrère Alexandre Regniault, du cabinet Simons & Simmons, « tant que la jurisprudence n'évolue pas, cette interdiction peut constituer un vrai frein, qu'une législation nationale comme la loi bioéthique ne résout pas ». Mais selon Mathilde Girard, consultante, « il est clair aujourd'hui qu'au niveau industriel la suite de l'histoire s'écrira avec les iPS. La plupart des études et développements en cours dans les biotech et les pharma portent déjà sur ces cellules, plutôt que sur les CSEh ».