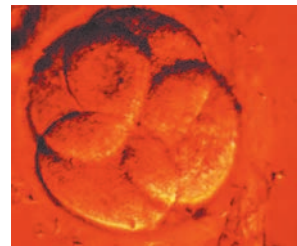


Commentaires sur la consultation publique menée au Royaume-Uni sur les cybrides par l'HFEA

Anne Fagot-Largeault

Chaire de Philosophie
des sciences biologiques
et médicales,
Collège de France,
11, place Marcelin Berthelot,
75005 Paris, France.
[anne.fagot-largeault@
college-de-france.fr](mailto:anne.fagot-largeault@college-de-france.fr)



L'histoire

En novembre 2006, la HFEA (*Encadré 1*) reçoit deux dossiers de demande d'autorisation, où il s'agit de dériver des cellules souches d'embryons créés par transfert de noyau (SCNT, *somatic cell nuclear transfer*, anciennement clonage), en utilisant des noyaux de cellules humaines et des ovocytes animaux. À la réunion du 10 janvier 2007, la HFEA délibère pour savoir si la régulation de la recherche utilisant des embryons hybrides h-animal (humain-animal) est de son ressort ; elle conclut que, dans le cadre de la loi actuelle, ce type de recherche ne serait sans doute pas interdit, et décide, avant de prendre une décision finale, qu'il convient de lancer une consultation publique sur « les implications éthiques et sociales de créer de telles entités ».

La consultation a lieu du 26 avril au 20 juillet 2007, en même temps que la HFEA examine les arrières-plans scientifiques :

« *After careful consideration of the evidence gathered through the consultation, the Authority decided that cytoplasmic hybrid research should be allowed to move forward, with caution and careful scrutiny. Research teams wishing to pursue a licence for this type of research will have to demonstrate, to the satisfaction of an HFEA licence committee, that their planned research project is both necessary and desirable. They must also meet the standards required by the HFEA for embryo research* » (H&C, 2007, *Chair's foreword*).

La présidente de la HFEA, Shirley Harrison : « *We have gained a valuable insight into public opinion as a result of this consultation and this has enabled us to make a policy decision based on robust evidence* » (*id*) (*rapport de la HFEA, Appendice A, Chronologie*).

Le contexte scientifique

Historique

Mélanger du matériel génétique humain et animal est une pratique à laquelle on a souvent eu recours et qui a fait avancer la recherche. Il convient de distinguer hybrides vrais et chimères (*Encadré 2*). La cartographie du génome a fait intervenir la fusion de cellules humaines et animales. La HFEA a autorisé le test du hamster¹, qui crée des embryons hybrides « vrais », mais elle interdit tout développement ultérieur de ces embryons. La création d'animaux transgéniques a permis de modéliser des maladies humaines, de fabriquer des produits thérapeutiques (hormone de croissance, 1982), d'identifier le rôle particulier de tel ou tel gène. Les animaux chimériques obtenus par transfert de cellules humaines dans des embryons animaux a permis d'étudier le développement

¹ Le test du hamster étudie la pénétration des spermatozoïdes dans des ovocytes de hamster : les spermatozoïdes humains capotés peuvent se lier, pénétrer des ovocytes dépellucidés de hamster et décondenser les noyaux pour former des pronucléus mâles. En pratique, le hamster test permet d'évaluer la fonctionnalité des spermatozoïdes.

1 La HFEA et l'autorisation de création de cybrides

La HFEA (*human fertilisation and embryology authority*) est l'autorité britannique en charge de la régulation des activités d'assistance médicale à la procréation, et de la recherche sur l'embryon. Établie en 1991, un an après la promulgation de la loi « *HFE Act 1990* », elle délivre les autorisations aux centres médicaux britanniques chargés des techniques de fertilisation *in vitro* (FIV), d'insémination artificielle, et de conservation de sperme, d'ovules ou d'embryons humains ; elle délivre aussi les autorisations de recherche sur l'embryon humain (à noter qu'au Royaume-Uni, il n'est pas nécessaire d'avoir une autorisation pour travailler sur les lignées de cellules ES, mais que les scientifiques doivent se conformer au Code des bonnes pratiques). La HFEA est également en charge de l'évaluation régulière de ces structures. Rappelons que la première lignée de cellules souches embryonnaires a été obtenue en 2003, et que, depuis 2001, la création d'embryons à des fins de recherche par transfert de noyau cellulaire (clonage thérapeutique) est autorisée au Royaume-Uni (première autorisation délivrée en 2004), et que. La décision d'autorisation de créer des cybrides a été quelque peu chaotique : en 2005, la HFEA se prononce en faveur de la création d'embryons chimères à des fins de recherche, mais se heurte fin 2006 à une proposition d'interdiction par le Gouvernement lors de sa réflexion sur la révision de la loi britannique, ou *HFE Act* (révision nécessaire car la loi britannique de 1990 n'incluait pas ces techniques de recherche récentes).

La HFEA estime que l'autorisation est de son ressort, et cette menace d'interdiction soulève un tollé, de la part de certains parlementaires, et du comité scientifique du parlement (*House of Commons Science and Technology Select Committee*, dont notre équivalent serait l'office parlementaire pour l'évaluation des choix scientifiques et techniques) ; c'est dans ce contexte que le débat public est lancé. Après cette passe d'armes, le gouvernement assouplit sa position à l'automne 2007 et consent à l'autorisation de la création d'embryons inter-espèces, à l'exception des embryons hybrides humain-animal « vrais », c'est-à-dire ceux qui résulteraient du mélange de gamètes humain et animal. En janvier 2008, les deux équipes de *King's College London* et de l'Université de Newcastle (qui avaient déposé leur demande en 2006), obtiennent l'autorisation de création de cybrides. L'autorisation de créer des cybrides passe les obstacles les plus ardues lors des deuxième et troisième lectures du projet de loi à la Chambre des Communes en mai 2008. Elle est finalement inscrite dans la version révisée de la loi *HFE Act* qui sera votée définitivement à l'automne 2008.

Voir les excellents dossiers rédigés régulièrement sur ce sujet par Claire Mouchot, Service Pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France au Royaume-Uni (<http://www.ambascience.co.uk/-Sciences-de-la-vie-.html>, rubrique actualités scientifiques).

Note de Laure Coulombel

2 Hybrides/chimères : rappel des définitions

Hybrides : organismes ou cellules dont les génomes sont mélangés

Embryons hybrides (hybrides vrais)

Organisme créé par le mélange des gamètes de deux espèces différentes (exemple, la mule) — Embryons généralement non viables.

Hybrides cellulaires somatiques

Une cellule hybride créée *in vitro* généralement par fusion entre 2 cellules (somatiques, embryonnaires, ou germinales) ; l'hybride contient les chromosomes des 2 cellules (exemple fusion de cellules humaines et de fibroblastes de souris ou de hamsters, pour l'analyse des chromosomes humaines, ou plus récemment fusion de cellules ES avec des cellules somatiques ou de cellules somatiques entre elles).

Hybrides cytoplasmiques (intra- ou inter-espèces)

Combinaison du noyau d'une cellule avec le cytoplasme d'une autre. Créés par fusion cellulaire ou transfert nucléaire. Si le cytoplasme est celui d'un ovocyte énucléé, on obtient un embryon (clonage) (exemple : Dolly).

Animaux ou cellules transgéniques

Introduction de matériel génétique exogène (génotype différent, intra- ou inter-espèce) dans une cellule ou un animal.

Chimères : organisme contenant des cellules d'origine différente, mais sans mélange des matériels génétiques

Chimères « primaires » (intra-ou inter-espèces)

Animaux obtenus après injection de cellules dans un blastocyste, ou agrégation cellulaire, et dont la plupart des tissus dérivent des cellules de l'hôte et des cellules exogènes injectées. Exemple : souris chimériques après injection de cellules ES dans un blastocyste réimplanté dans l'utérus d'une femelle gravide.

Chimères « secondaires » (intra- ou inter-espèces)

Obtenues par transplantation de cellules d'un donneur chez un receveur en période post-natale. Exemple : transplantation de moelle osseuse syngénique, allogénique (transplantation de moelle osseuse d'un donneur à un receveur de la même espèce), ou xénogénique (injection de cellules CD34⁺ humaines à une souris immunodéficente).

Note de Laure Coulombel

embryonnaire, et la pluripotence des cellules souches (CS). Les cybrides (hybrides cytoplasmiques), obtenus par transfert d'un noyau dans le cytoplasme d'une cellule embryonnaire d'espèce différente (ovocyte ou non), ont aidé à comprendre le rôle du génome mitochondrial ; ils ont aussi permis des essais de clonage d'espèces en voie de disparition. Cette technique est attestée dans la recherche scientifique depuis plus d'un siècle (*Appendice B, revue de la littérature scientifique*).

Dans le cas présent, la technique du transfert de noyau humain dans un ovocyte animal permettrait de dériver des lignées de CS immunocompatibles avec le donneur du noyau (objectif : clonage thérapeutique), et du point de vue de la pure recherche, d'étudier la reprogrammation du noyau, certaines maladies mitochondriales, etc. L'avantage principal est de



ne pas gaspiller d'ovocytes humains. Les chinois rapportent avoir obtenu des lignées de CS humaines pluripotentes à partir d'embryons hybrides utilisant des ovocytes de lapine, et un autre groupe aurait obtenu des embryons hybrides (ovocytes de vache) se développant jusqu'au stade de « blastocystes » (Encadré 3).

Survol international

La plupart des pays n'ont aucune législation spécifique sur la création d'embryons h-animal. Trois cas : (1) les pays (comme la France) qui interdisent la création d'embryons humains pour la recherche n'ont

pas à se poser la question des cybrides, si l'on considère, comme les britanniques, que les embryons cybrides créés sont humains ; (2) les pays qui ont autorisé la création d'embryons par transfert de noyau (Chine, Japon, Corée du sud) sans interdire explicitement l'hybridation, se dirigent vers l'usage de cybrides (Chine) ; (3) trois pays ont explicitement prohibé la création d'embryons chimériques ou hybrides h-animal (Australie, Canada, États-Unis) (Appendice C, *International perspective*).

3 Premiers résultats présentés sur la création de « cybrides »

S'il existe une abondante littérature sur la création d'hybrides cytoplasmiques inter-espèces chez l'animal (voir l'excellente revue de A. Trounson [1]), peu de travaux ont été publiés sur les essais d'établissement d'hybrides homme-animal, les seuls travaux sont ceux d'un groupe chinois [1-3] et du groupe de P.M. Zavos, personnage très controversé [4]. La stratégie utilisée pour créer ces embryons est identique à celle du transfert nucléaire dans des ovocytes qu'ils soient humains ou animaux [5] : extraction du noyau d'une cellule somatique, ensuite inséré dans un ovule de lapin ou de bovin (ce sont les deux espèces utilisées pour créer ces embryons hybrides) préalablement énucléé. Un choc chimique ou électrique déclenche le développement embryonnaire sans fécondation (développement parthénogénétique). Dans le cas du transfert d'un noyau humain, les embryons formés sont considérés comme embryons humains, car le matériel génétique est presque entièrement humain à l'exception de l'ADN des mitochondries de l'ovule, celui-ci n'intervenant pas dans le développement génétique de l'embryon. Les premiers résultats préliminaires, apparus dans la presse (*BBC news*) ces dernières semaines, font état de l'obtention d'embryons hybrides maintenus 3 jours en culture par l'équipe de Lyle Armstrong, et celle de Stephen Minger (utilisant le noyau de cellules ES et non de cellules somatiques adultes) [6, 7], mais aucune publication scientifique validée n'est encore disponible. L'intérêt et les problèmes posés par cette stratégie d'obtention de lignées de cellules ES

humaines, non seulement dans une perspective thérapeutique, mais pour la compréhension du mécanisme de reprogrammation, ont été récemment discutés dans une revue parue dans *Cell Stem Cell* [8], mais il faudra maintenant tenir compte des bouleversements introduits par la possibilité de reprogrammation directe de noyaux de cellules somatiques (iPS).

RÉFÉRENCES

1. Shi LH, Miao YL, Ouyang YC, et al. Trichostatin A (TSA) improves the development of rabbit-rabbit intraspecies cloned embryos, but not rabbit-human interspecies cloned embryos. *Dev Dyn* 2008 ; 237 : 640-8.
2. Vogel G. Stem cells : team claims success with cow-mouse nuclear transfer. *Science* 2006 ; 313 : 155-6.
3. Chen Y, He ZX, Liu A, et al. Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. *Cell Res* 2003 ; 13 : 251-63.
4. Illmensee K, Levanduski M, Zavos PM. Evaluation of the embryonic preimplantation potential of human adult somatic cells via an embryo interspecies bioassay using bovine oocytes. *Fertil Steril* 2006 ; 85 (suppl 1) : 1248-60.
5. Beaujean N, Martin C, Debey P, Renard JP. Reprogrammation et épigénèse. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 412-21.
6. St John JC, Armstrong L, Minger SL, Campbell KH. Law should recognize value of interspecies embryos. *Nature* 2008 ; 451 : 627.
7. Voir l'article de Claire Mouchot : « Les premiers embryons cybrides créés au Royaume-Uni », sur le site du service science et technologie de l'Ambassade de France au Royaume-Uni (21 mai 2008).
8. Beyhan Z, Lager AE, Cibelli JB. Interspecies nuclear transfer : implications for embryonic stem cell biology. *Cell Stem Cell* 2007 ; 1 : 502-12.

Note de Laure Coulombel

4 Questions

Nous avons préféré retranscrire les questions posées lors de la consultation publique sans les traduire

1. *The following types of embryo research are already legally permitted and licensed in the UK. Which of them, in your view, are acceptable ?*

- Research using human embryos donated by IVF patients
- Research using human embryos created specifically for research from donated eggs and sperm
- Research using cloned human embryos created specifically for research through cell nuclear replacement (CNR)

- No research using human embryos is acceptable
- Not sure/undecided

2. *Do you think that the HFEA should issue licences to allow research using cytoplasmic hybrid embryos ?*

3. *Do you think that the law should in future permit the creation of true hybrid embryos for licensed research purposes ?*

4. *Do you think that the HFEA should in future issue licences to allow research using human chimera embryos ?*

5. *If you have answered yes to questions 2 to 4, what limits do you think should be placed upon human embryo research ?*

Rapport de l'HFEA : hybrids and chimera
<http://www.hfea.gov.uk/en/1517.html#report>

La consultation britannique

(<http://www.hfea.gov.uk/en/1517.html>)

Elle s'est déroulée en deux parties, menées parallèlement : (1) consultation écrite et dialogue public ; (2) consultation des scientifiques et revue de la littérature.

Consultation publique

Elle comprenait : (1) un document explicatif, et cinq questions sur l'acceptabilité des divers types de recherche sur l'embryon (donné, créé pour la recherche, cloné), auxquelles n'importe qui pouvait répondre sur internet (810 réponses spontanées), pour prendre le pouls de l'opinion (*Encadré 4*) ; (2) un dialogue public en trois temps : (a) délibération, (b) sondage d'opinion, (c) réunion publique.

- Douze groupes de délibération (Londres, Manchester, Newcastle, Belfast, Glasgow, Swansea) étaient organisés autour des divers types d'embryons homme-animal, suivis d'une réunion de travail d'une journée impliquant près de la moitié des membres des groupes (sélectionnés pour être représentatifs du Royaume-Uni). Pendant cette journée, la façon dont les personnes interrogées changeaient d'opinion selon l'information qu'elles recevaient était explorée ; les orateurs étaient des spécialistes du domaine de recherche ; les échanges associaient questions et débat, et étaient filmés et enregistrés, et les documents mis sur le site HFEA (*Appendice E*).
- Début juillet 2007, un sondage sur un échantillon de 2000 anglais et 60 résidents d'Irlande du Nord (*Appendice F*).
- Une réunion publique (volontariat), des orateurs, un débat, les 153 participants sont appelés à voter (vote électronique), tout est enregistré et rendu public (*Appendice G*).

Consultation de scientifiques

Sociétés savantes ayant une expertise relative aux CS ou aux maladies qui pourraient bénéficier de la recherche) (*Appendice H*) ; et ample revue de la littérature, constituant trente pages du rapport (*Appendice B*).

Thèmes ayant émergé de la consultation

- Les gens qui sont contre toute recherche sur l'embryon humain restent sur leur position,
- Ceux qui ne sont pas fermés à la recherche (donner ses embryons pour la recherche, plutôt que de les détruire) peuvent évoluer dans leurs jugements,
- La plupart n'ont jamais entendu parler de la création pour la recherche d'embryons hybrides, bien que cela existe depuis longtemps ; ils expriment une répugnance initiale, puis au cours de la délibération, passent d'une attitude méfiante à l'idée que c'est nécessaire,
- Ce qui rend méfiant : essentiellement les risques de contamination humaine, accessoirement l'idée que si l'on veut développer des thérapies humaines, il faudra recommencer avec des ovocytes humains,
- Ce qui emporte l'adhésion : une idée précise des bénéfices potentiels en termes de thérapeutique :

« *There is a strong increase in agreement with creating embryos which contain mostly human and a small amount of animal genetic material in research if it may help to understand some diseases, for example Parkinson's and Motor neurone disease (61 % agree compared to 35 % who agree with scientists creating an embryo which contains mostly human with a small amount of animal genetic material purely for research)* » (*Appendix F, Fig 5, §13*).

- Les réserves des scientifiques : pour que la technique aboutisse, il faut que les protéines codées par le génome nucléaire et par le génome mitochondrial puissent interagir ; on a des indices que c'est ce qui arrive (embryons h-vache États-Unis, Corée ; embryons h-lapine, Chine) ; certains suggèrent que la présence de mitochondries humaines est souhaitable (la technique SCNT a cet effet) ; à 14 jours, toutes les protéines sont humaines sauf 13 (codées par les mitochondries) ; on a jusqu'ici très peu de connaissances sur l'interaction des génomes mitochondrial et nucléaire,
- Les alternatives (CS adultes, CS du cordon, cellules iPS) ont leurs limites ; les scientifiques sont d'avis qu'en l'état des choses toutes les voies doivent être explorées ;
- Ne doit-on pas craindre de s'engager sur une pente glissante ? Non, il vaut mieux encadrer (ce qui rassure) qu'interdire (ce qui laisse soupçonner qu'on fait des horreurs en cachette).

Conclusions et décision

- Présentement, on ne peut pas démontrer que la création de cybrides est indispensable, mais on peut argumenter que c'est une voie intéressante pour apprendre à construire des thérapies cellulaires immunocompatibles avec le profil d'un patient donné, les alternatives n'ayant pas fait leurs preuves de façon convaincante.
- Le fait qu'une telle recherche soit encadrée selon des règles explicites (interdiction d'implanter dans un utérus humain, développement embryonnaire limité à 14 jours) rassure beaucoup.
- Les personnes ayant participé à la consultation ont exprimé un grand désir d'être informées de ces sujets, et le débat public a été bien accueilli, il a joué un rôle très positif (information, transparence, formation).

Décision

La HFEA considère que (5 septembre 2007) :

- Il n'y a pas de raison d'interdire : l'opinion est divisée, elle penche vers une régulation stricte et un souci

de toujours démontrer que cela va servir à des avancées médicales précises (*voir Encadré 2*).

– Les équipes qui soumettent des projets doivent donc argumenter en ce sens : elles suivront les règles, et leur projet a un objectif précis qui rend la création de cybrides « nécessaire et désirable ».

– La HFEA s’engage à réétudier la manière dont elle communique la recherche en train de se faire.

Hybrids and Chimeras. A report on the findings of the consultation, Royaume-Uni, octobre 2007.

<http://www.hfea.gov.uk/en/1517.html#report> 

Human fertilisation and embryology authority

À CONSULTER

<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm/cmsctech.htm> (Government proposals for the regulation of hybrid and chimera embryos, 5 avril 2007).

<http://www.acmedsci.ac.uk/p99puid105.html> Rapport sur les embryons inter-espèces.

TIRÉS À PART

A. Fagot-Largeault

