

SCIENCES • MÉDECINE

Un chercheur japonais autorisé à créer des embryons chimériques animaux-humains

L'interdit sur ces recherches censées produire des greffons d'organes a été levé en mars au Japon.

Par Paul Benkimoun • Publié le 01 août 2019 à 21h25 - Mis à jour le 03 août 2019 à 07h15

Article réservé aux abonnés

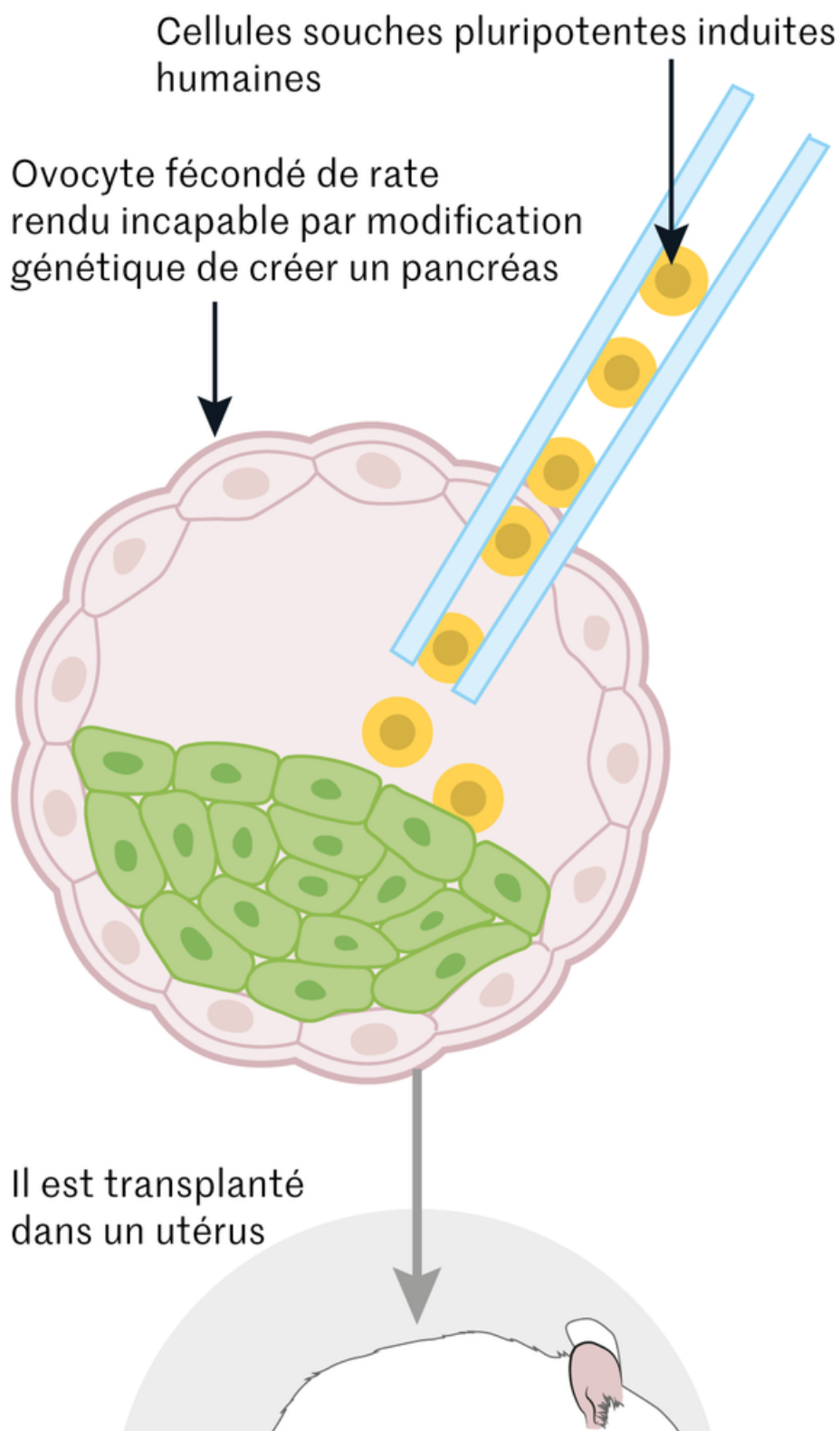
Le ministère japonais chargé de la science et des technologies a donné son feu vert, le 24 juillet, à un projet d'étude visant à faire se développer un pancréas chez des rongeurs grâce à l'utilisation de cellules souches humaines. Les embryons de rats ou de souris produiraient ainsi un organe humain utilisable pour une greffe.

Le 1^{er} mars, l'interdit qui pesait sur la création de ce type de chimère humain-animal avait été levé au Japon. Jusqu'alors, les chercheurs devaient détruire au bout de quatorze jours les embryons dans lesquels avaient été introduites des cellules humaines. La technique, qui est proscrite en France, soulève des questions éthiques et pratiques.

« *Enfin, nous sommes en mesure de commencer de sérieuses études dans ce domaine après dix ans de préparation, s'est réjoui Hiromitsu Nakauchi, de l'université de Tokyo, qui poursuit ces recherches de longue date. Nous ne nous attendons pas à créer immédiatement des organes humains, mais cela nous permet d'avancer nos recherches sur la base du savoir-faire que nous avons acquis jusqu'ici* », précise-t-il dans des propos rapportés, le 25 juillet, [dans le quotidien nippon Asahi Shimbun](#).

Le procédé consiste à introduire des cellules souches humaines dites iPS (pluripotentes induites) – en l'occurrence des cellules différenciées reprogrammées afin de pouvoir se différencier en n'importe quel type cellulaire – dans un ovocyte fécondé. Ce dernier est ensuite transplanté dans l'utérus d'une femelle modifiée génétiquement afin de ne pas pouvoir produire un organe donné. Un organe différencié à partir des cellules souches humaines se développe alors chez l'embryon à la place de celui propre à l'espèce animale.

Créer un pancréas humain dans un corps de rat



Améliorer les connaissances en biologie fondamentale

Le point de départ de ce type de recherches réside dans la possibilité de manipulation génétique, par inactivation ou recombinaison, qui a valu à Mario Capecchi, Oliver Smithies et Martin Evans le prix Nobel de médecine en 2007. Ce dernier a, entre autres, introduit des fragments de génome humain dans des génomes de souris. Depuis l'arrivée d'outils d'édition du génome très maniables, tel le système Crispr-Cas9, ces manipulations sont devenues encore plus facilement réalisables.

En 2010, l'équipe de Hiromitsu Nakauchi a publié des travaux décrivant l'obtention de souris ayant des organes incluant des cellules de rat. Le chercheur avait démontré que des embryons de souris rendus génétiquement incapables de fabriquer spontanément un pancréas produisaient un organe de rat si des cellules iPS de rat avaient été préalablement introduites dans l'ovocyte fécondé. Les organes réimplantés dans les souris fonctionnaient bien et avaient permis de réguler le niveau de glucose chez des souris diabétiques. Les chercheurs sont également parvenus à faire se développer des reins de souris dans des rats.

Hiromitsu Nakauchi a également mené des études sur des embryons animal-humain, à l'université Stanford, en Californie, une institution privée à laquelle il est également affilié. Les cellules iPS humaines étaient introduites dans des ovocytes fécondés de brebis transplantés ensuite dans l'utérus d'autres brebis.

De tels travaux ont été justifiés par la perspective d'améliorer les connaissances en biologie fondamentale, mais aussi par des potentielles applications thérapeutiques. D'où des projets de créer des chimères humain-animal où deux populations de cellules génétiquement distinctes et d'espèces différentes coexisteraient chez les animaux obtenus. L'objectif serait de développer sans limitation de nombre des organes humains et répondre ainsi à la pénurie de greffons pour les malades dont la vie en dépend.

Il pourrait ensuite être possible de produire des organes sur-mesure en utilisant les cellules du malade ou celles les plus compatibles sur le plan immunologique, ce qui permettrait de réduire notablement, voire de supprimer, le traitement immunosuppresseur à vie, actuellement nécessaire chez un greffé pour éviter un rejet.

Problèmes éthiques

La création de ces chimères humain-animal n'en soulève pas moins des interrogations éthiques. Dans un article sur le sujet publié en 2016 dans la revue *Stem Cell Research & Therapy* par une équipe du CHU de Montpellier, Rodolphe Bourret, John De Vos et leurs collègues relevaient que des pratiques ayant suscité un questionnement initial avaient ensuite été largement acceptées. Ils évoquaient le paradoxe qu'il y aurait à accepter l'utilisation chez l'homme de valves cardiaques ou d'insuline d'origine animale et interdire la création d'un porc chimérique portant un pancréas d'origine humaine.

« Il faut se méfier du manichéisme en ne voyant que les dangers. Hiromitsu Nakauchi est un chercheur extrêmement sérieux, qui avance dans ce domaine depuis longtemps, avec prudence, et n'a rien d'un apprenti sorcier, insiste le professeur John De Vos, coordonnateur du département d'ingénierie cellulaire et tissulaire au CHU de Montpellier. Dans l'expérimentation qu'il va mener, les animaux seront sacrifiés avant la fin de la gestation, aux deux tiers environ, afin d'observer la manière dont les embryons se développent. Ce n'est qu'ensuite que la recherche passera à un animal plus gros, le porc. »

Néanmoins, les auteurs français pointaient des problèmes éthiques liés à des préoccupations médicales autour du risque d'humanisation de l'animal : celui lié à la dissémination des cellules iPS dans le cerveau de l'animal, ce qui pourrait altérer sa cognition au risque de voir se développer une

forme de pensée ou de conscience analogue à celle de l'homme, l'apparition de caractères extérieurs (mains, pieds, visage) ressemblant à ceux d'un humain et la crainte d'une production de gamètes humains chez l'animal.

Dans un premier temps, l'équipe de Hiromitsu Nakauchi entend se limiter pendant deux années à surveiller le développement postnatal des embryons de rongeurs, rats et souris, et ultérieurement de porcs, ce qui nécessitera une nouvelle autorisation. Les chercheurs japonais examineront notamment le cerveau des rongeurs chimériques, passé certains stades de développement. Ils ont annoncé se fixer un seuil : s'ils détectent un taux de cellules humaines supérieur à 30 % dans le cerveau des animaux, ils interrompront l'étude.

En France, la création d'embryon humain chimérique est interdite. L'Allemagne interdit la combinaison d'un embryon humain et de cellules animales mais pas l'introduction de cellules humaines dans un embryon animal. La législation du Royaume-Uni, amendée en 2008, n'interdit pas la création d'animaux chimériques ayant reçu une greffe de cellules embryonnaires humaines. Aux Etats-Unis, les lois fédérales n'abordent pas le sujet, mais les autorités médicales recommandent de ne pas introduire des cellules souches humaines chez des embryons de primates et que les chimères humain-animal ne se reproduisent pas.

Lire aussi | [Bébés génétiquement modifiés : la chute de He Jiankui, « Frankenstein » chinois](#)

Paul Benkimoun