

## Autour de l'embryon

Michel Monsigny

Colloque  
« Génétique et Liberté »

Académie d'Orléans  
Muséum  
Le mercredi 23 mai 2012

## Bioéthique

### Statut de l'embryon

Droit de l'enfant / droit à l'enfant  
Eugénisme négatif >> génocide  
Eugénisme positif

*Primum non nocere,  
deinde curare*

## Plan de l'exposé

### 1° Fécondation et développement embryonnaire

Cellule, Génome, Embryon  
Assistance médicale à la procréation

### 2° Le clonage

Transfert de noyaux

### 3° Médecine régénérative

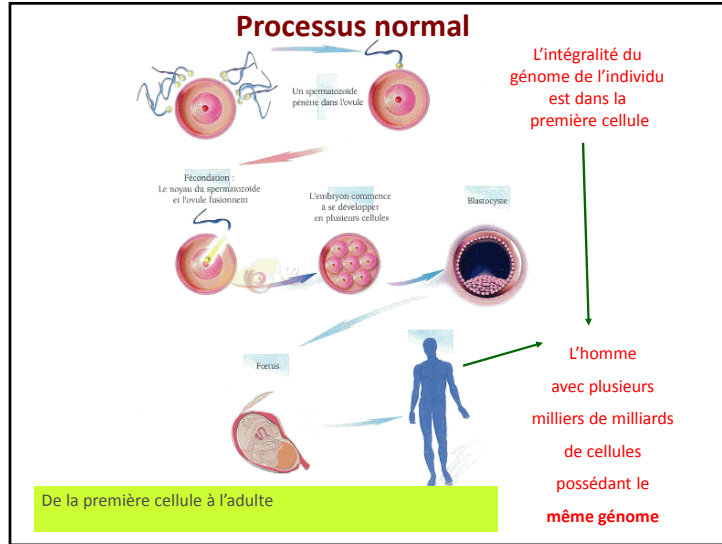
Cellules souches

### 4° Le génome et la médecine prédictive

### 5° Statut de l'embryon ?

Positions philosophiques et religieuses  
La loi française 2011

## 1° La fécondation et le développement embryonnaire



### Le génome humain

22 paires de chromosomes + XX ou XY

4 nucléotides : n = A,T,C ou G

**3,2 milliards de paires**

Soit 1 000 livres de 1 000 pages à 3 200 signes

Nombre de gènes : ~ 23 000

Taille d'un gène : ~ 250 000 n

80 pages par gène

ADN >> ARN >> protéines >> hétéroprotéines

Nombre de protéines : > 100 000

Les acides nucléiques

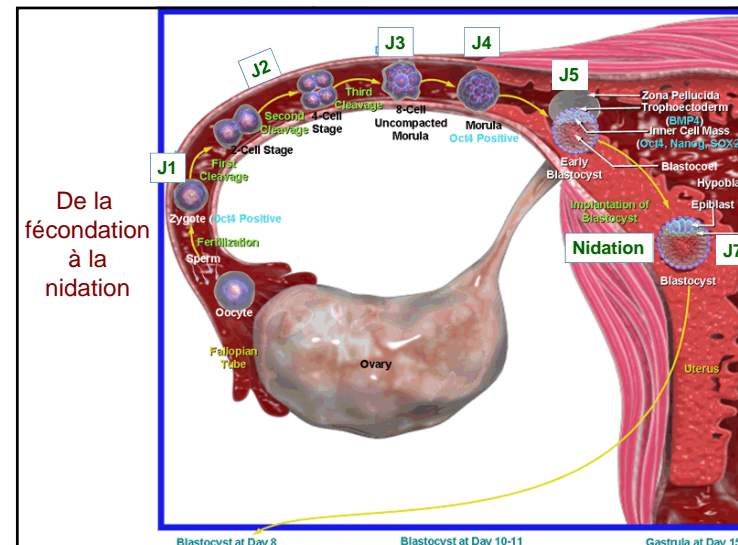
Les chromosomes

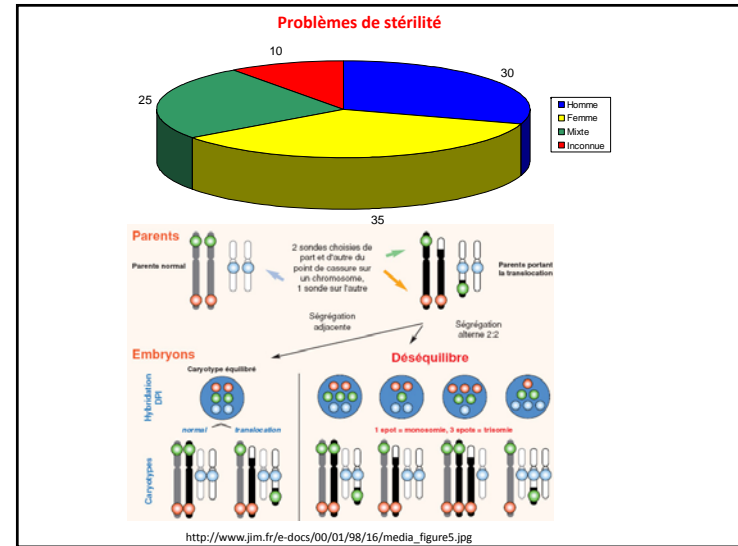
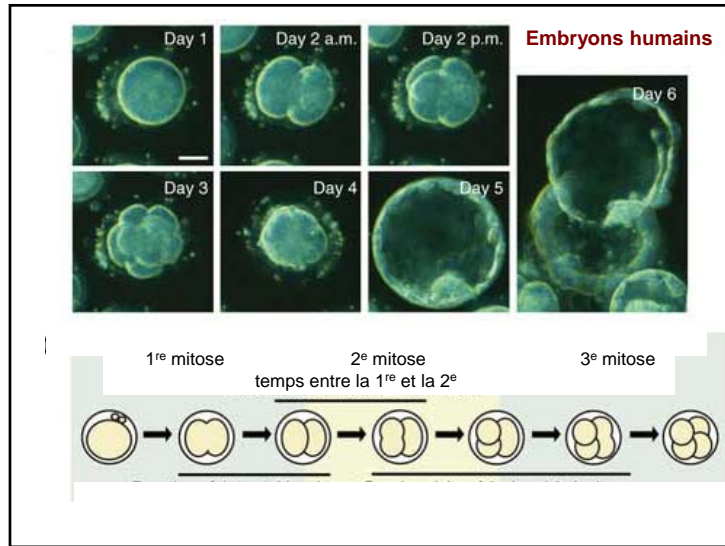
### En amont

#### Les gamètes : Spermatozoïdes Ovocytes

acrosome  
noyau  
plaque basale  
coel  
mitochondrie  
tubules  
gaine fibreuse  
flagelle

ovocyte et spermatozoïdes humains





**Assistance médicale à la procréation  
AMP**

**Obtention des ovocytes**

**FIV : fécondation *in vitro***  
\* spontanée ou  
\* ICSI  
(Intra Cytoplasmic Sperm Injection)

\*\* **Implantation avant le 6<sup>e</sup> jour**

**DPI : diagnostic préimplantatoire**

\*\*\*\*\*

**GPA : gestation pour autrui**

Royaume-Uni  
[Patrick Steptoe](#) et [Robert Geoffrey Edwards](#).  
Le premier « bébé-éprouvette »,  
Louise Brown  
le 25 juillet 1978.

France  
Amandine  
24 février 1982  
[Jacques Testart](#), biologiste  
[René Frydman](#), gynécologue  
l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart

### Déroulement d'un diagnostic préimplantatoire (DPI)

Le 14 mars 2009 Bébé médicament : un bébé espagnol génétiquement sélectionné pour soigner son frère est parvenu à guérir l'enfant atteint de Béta-thalassémie.

### Assistance médicale à la procréation (AMP)

#### Questionnement

- I - Les conditions d'accès à l'AMP : faut-il élargir les conditions d'éligibilité à l'AMP ? monoparental, homosexuels ...
- II - L'AMP et le don de gamètes : faut-il revoir, dans le contexte spécifique de l'AMP, les principes prévalant pour le don d'éléments du corps humain ?
- III - Faut-il légaliser la GPA (gestation pour autrui) ?
- IV - Contrôles des techniques et Sécurité des pratiques ?
- V - Le DPI

... l'encadrement actuel des diagnostics est-il de nature à garantir tout risque d'eugénisme ?

## 2° Le clonage

### Transfert nucléaire

**clonage thérapeutique**  
**clonage reproductif**

Dolly 1996-2003  
Keith Campbell Ian Wilmut

**Clonage thérapeutique\***      **Clonage reproductif**

Noyau du patient    Oocyte énucléé      Noyau du patient    Oocyte énucléé

Transfert du noyau      Transfert du noyau

morula      morula

blastocyste      blastocyste

Cellules pluripotentes      Implantation dans l'utérus

culture      Développement du fœtus

Différenciation en cellules ad hoc      Naissance du clone

transplantation

\* dans certains pays, seulement      Courtoisie de Daniel Locker

**Le clonage**

**Questionnement**

Ovocyte humain + noyau de cellule somatique adulte

1° Embryon **réifié** pour la recherche ?  
 2° Immortalisation d'un humain ?  
 3° Humain comme pièces de rechange ?

\*\*\*\*\*

**Cybride**

Ovocyte animal énucléé + noyau somatique adulte humain

**1998 : l'Europe dit non au *clonage humain***

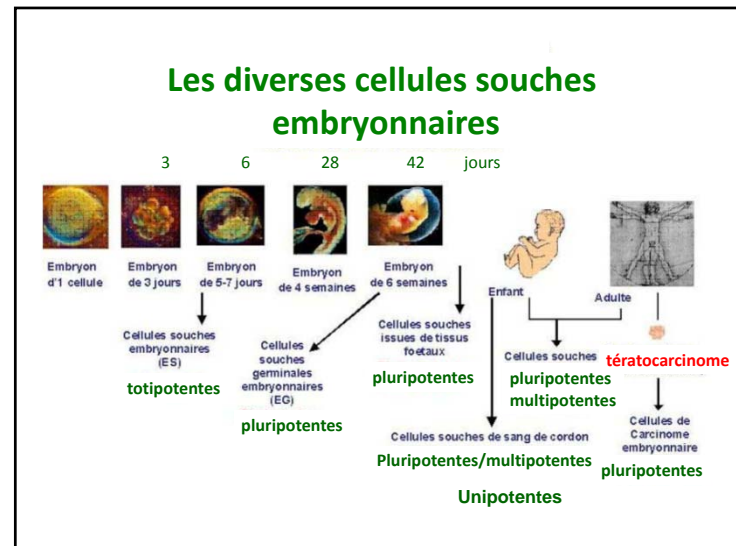
**2004 : Le clonage reproductif constitue désormais un**  
**<< crime contre l'espèce humaine >>**  
 puni de 30 ans de réclusion criminelle et  
 de 7,5 millions d'euros d'amende.

**3° Médecine régénérative**

**Les cellules souches**

**a) embryonnaires**

b) adultes induites CSPI. *Une alternative ?*



## Les cellules souches embryonnaires

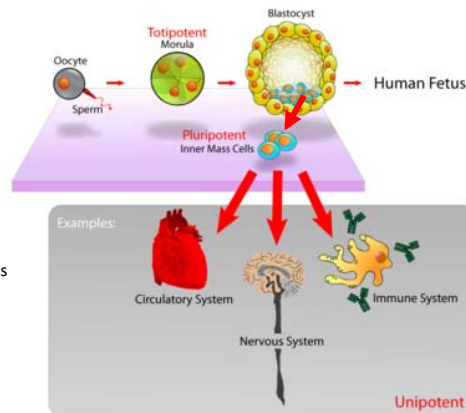
### L'enjeu

#### Thérapie cellulaire

enfants bulle, etc.

#### Médecine régénérative :

Thérapies (?) pour  
maladies génétiques, maladies  
neurodégénératives,  
etc.



## La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

### Questionnement

Faut-il les **interdire** ?

\* **Interdiction** mais autorisations  
dérogatoires **délivrées**  
par l'Agence de biomédecine (ABM) ou

\* **Autorisation** sous contrôle  
de l'Agence de biomédecine (ABM) ?



Credits: (Collage) N. Kevthiyagalal/  
Science 2009, 20 mars, 323, 1564  
(Photo Credits):  
(Earth) Jupiterimages;  
(Plane) iStockphoto;  
(Stem Cells) Peter Arnold, Inc.  
/Alamy

**Ukraine**  
**Pologne**  
**Thaïlande**  
**Caraïbes**  
etc.

## Cellules souches embryonnaires

### Questionnement

**Origine des embryons** : peut-on accepter d'utiliser :

- \* **embryons surnuméraires d'une F.I.V. ?**
- \* **embryons du diagnostic préimplantatoire, D.P.I. ?**
- \* **embryons congelés sans projet parental ?**
- \* **embryons obtenus par transfert nucléaire : Clonage ?**
- \* **embryons préparés pour la recherche ?**

### Difficultés intrinsèques :

- \* **faible quantité de matériel de départ**
- \* **besoin de milieux de culture artificiels**
- \* **besoin de cellules nourricières**
- \* **difficultés du contrôle de la différenciation**
- \* **problèmes d'instabilité génomique**
- \* **problèmes épigénétiques**

### Problèmes

- Éthiques** : Embryon = personne humaine
- Immunologiques** : HLA : antigènes d'histocompatibilité (**rejet**)
- Carcinogéniques** : Tératomes

# Les cellules souches

a) embryonnaires

## b) adultes induites : CSPi *Une alternative ?*

### Cellules souches adultes

à partir de tissus différenciés : peau, tissu adipeux,

Par transfert de gènes ou de protéines :  
« facteurs de transcription » généralistes

**Explications :**

Chaque cellule a 23 000 gènes  
mais seulement 3 000 utilisés par une cellule

**Pourquoi ?**

épigénèse

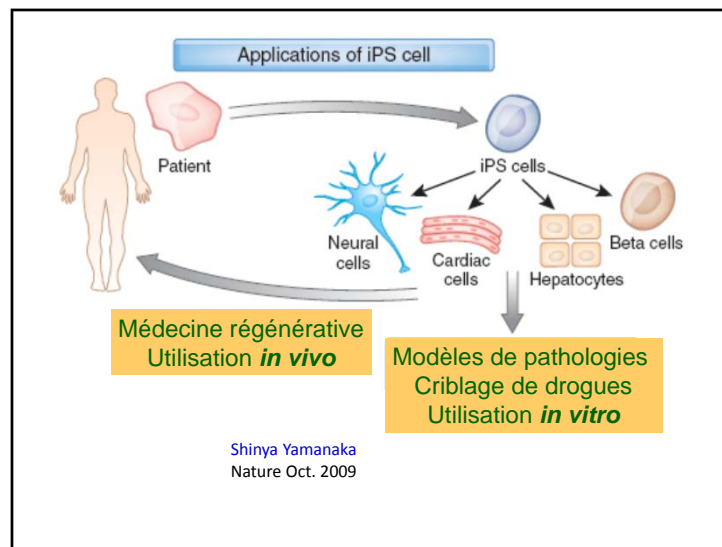
\* Gènes éteints par méthylation de l'ADN, par petits ARN

\* Absence de facteurs de transcription spécifiques

Cellules somatiques  $\neq$  cellules embryonnaires

d'où

Réversion par des facteurs de transcription généralistes



## 4° Le génome et la médecine prédictive

Dépistage

Diagnostic

Pharmacogénétique

## La médecine prédictive

« caractéristiques génétiques »

**probabilité / risques : bénéfiques / environnement**

Prédisposition / Susceptibilité

\*\*\*\*\*

*monogénique*

spondylarthrite ankylosante : mâles B27 : 600 x  
Huntington

...

*polygénique*

Cancer : sein, colon, etc.  
Cardiovasculaire / Asthme / Autisme  
Bronchite / ostéoporose / Crohn  
Pathologies Neurologiques / Comportementales  
...

La médecine prédictive  
« caractéristiques génétiques »

### Questionnement

1° droit de savoir face aux risques de savoir  
2° risques individuels et familiaux  
3° risques d'incertitude : faux positif, faux négatif  
4° risques sociaux :  
*exploitation par les assureurs, par les employeurs ...*

**Accès « illimité » par Internet ?**

### Sélection des embryons ( D.P.I.)

*sexe, gènes de prédisposition, gènes de susceptibilité*

eugénisme négatif / eugénisme positif  
perte de biodiversité

## 5° Statut de l'embryon ?

Questionnement général

**Position des courants spirituels**

**Libre pensée :**  
pour avoir un droit, il faut être une personne ayant vécu :  
critère absent chez l'embryon et le fœtus  
→ avortement, recherche sur embryons, etc.

**Bouddhisme :**  
\* non destruction de créatures vivantes  
\* vie dès la conception  
mais ... oui par compassion

**Monothéisme :**

| Nature                             | Catholicisme<br>Encycliques | Protestantisme<br>Éthiq. perso. | Orthodoxie<br>Canons conciliaires | Judaïsme<br>Talmud | Islam<br>Sourates |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------|
| FIV homologue                      | non                         | oui                             | oui                               | oui                | oui               |
| Insémination artific.<br>homologue | oui                         | oui                             | oui                               | oui                | oui               |
| Insémin. post mortem               | non                         | non                             | non                               | homologue          | homologue         |
| FIV hétérologue                    | non                         | oui<br>Paternité ?              | non                               | non                | non               |
| Don de sperme                      | non                         | (oui)                           | non                               | non                | non               |
| Don d'ovule                        | non                         | (oui)                           | non                               | non                | non               |
| Don d'embryon                      | non                         | non                             | non                               | non                | non               |
| GPA gratuite                       | non                         | ?                               | non                               | non                | non               |
| GPA payante                        | non                         | non                             | non                               | non                | non               |
| DPI                                | non                         | (oui)                           |                                   | oui                | (oui)             |
| DPI sexe                           | non                         | (oui)                           | oui                               | (oui)              | non               |
| Bébé médicament                    | non                         | non                             | non                               | non                | ?                 |
| Sélection d'embryon                | non                         | non                             | non                               | (non)              | non               |



## La LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011

- \* ne remet pas en cause les principes fondamentaux de la bioéthique (lois de 1994 et 2004).
- \* n'autorise pas la gestion pour autrui (GPA)
- \* n'élargit pas les tests génétiques destinés à établir la filiation
- \* maintient le principe d'interdiction de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines (articles 40 à 44)
- \* la recherche peut être autorisée par dérogation (art. 41)

\*\* autorise la technique de congélation ultra rapide des ovocytes

\*\* limite l'AMP  
(Assistance médicale à la procréation)  
aux cas d'infertilité médicale.  
(articles 29 ,31, 33)

\*\* introduit le don croisé d'organes (article 7)

| Pays            | GPA         | Clon. thérap.* | Clon. Repr. | Embryon       | CS Emb.             | Tests génétiques           | DPI Bébé médicament | AMP cél. homos. |
|-----------------|-------------|----------------|-------------|---------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-----------------|
| Allemagne       |             |                |             | < 24 h        | Étranger < mai 2007 |                            |                     |                 |
| Belgique        |             |                |             | < 14 jours    |                     |                            |                     |                 |
| Danemark        |             |                |             |               |                     |                            | +                   |                 |
| Espagne         |             |                |             | Surnumér.     |                     | Consent.                   | sex                 | Célib.          |
| Finlande        |             |                |             |               |                     |                            |                     |                 |
| France          |             |                |             | Surnumér.     | Dérogat.            | Autorisat.                 | 2006                |                 |
| Grande Bretagne |             |                |             | < 14 jours    |                     |                            | sex                 |                 |
| Grèce           |             |                |             | < 14 jours    |                     |                            |                     |                 |
| Italie          |             |                |             | Bénéf thérap. | Étranger            |                            | ?                   |                 |
| Norvège         |             |                |             |               |                     |                            | +                   |                 |
| Pays Bas        |             |                |             |               |                     | ?                          |                     |                 |
| Pologne         |             |                |             |               |                     | ?                          |                     |                 |
| Portugal        |             |                |             | < 14 jours    |                     |                            | sex                 | 2009 ?          |
| Suède           | 2009 ?      |                |             | < 14 jours    |                     | Ass. >0,25 10 <sup>6</sup> | ?                   |                 |
| Suisse          |             |                |             |               |                     |                            | HLA                 |                 |
| Ukraine         |             |                |             |               |                     |                            |                     |                 |
| USA             | Cert. états |                |             |               |                     |                            |                     |                 |

\*Clonage thérapeutique : Afrique du Sud, Chine, Corée du Sud, Inde, Iran, Israël, Japon, Singapour

## Autour de l'embryon

1° Fécondation et développement embryonnaire

2° Le clonage

3° Médecine régénérative

4° Médecine prédictive

5° Statut de l'embryon ?

Merci de votre attention

•Shinya Yamanaka\* et al .,

Université de Kyoto, Japon,

2007 Cell, 131, 1-12

4 gènes

retrovirus

Cellules pluripotentielles

4 gènes : *Oct 3/4*, *Sox2*, *c-Myc*# and *Klf4*

facteurs de transcription

>>> activation d'autres gènes en série

# *c-Myc* : oncogène

\* Prix Lasker 2009 Recherche médicale fondamentale avec John Gurdon

James Thomson et al.

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health in Madison

2007 Science

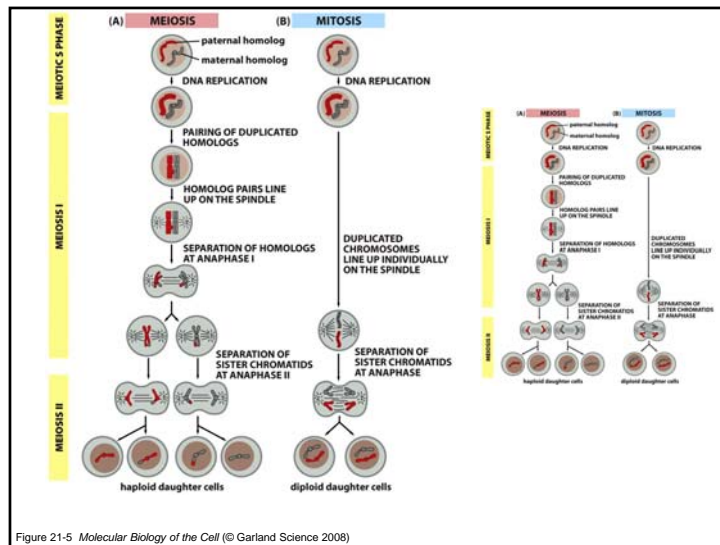
4 gènes

Gènes : *Oct4* and *Sox2*

et 2 autres : *Nanog* and *Lin28*

Pas de *cMyc* cancérigène

(oncogène)



Le scandale coréen : La fraude de H Woo-Suk, U. Séoul

Le 12 janvier 2006, [excuses](#) de Dr Hwang Woo-suk, le clonage de cellules-souches de février 2004 : une tromperie.

**Ce qu'il a prétendu avoir fait**

Février 2004: *Science*, [le premier clonage réussi de cellules-souches humaines](#).

**Ce qui en reste :**

Mai 2005: *Science*, le premier clonage "en série" de cellules-souches: 11 lignées / 11 patients

**Ce qui en reste :** Les données ont été falsifiées, les photos dupliquées : il n'y a eu aucun clonage réussi de cellules-souches.

Juin 2005: le même laboratoire publie dans *Nature* une étude décrivant le premier clonage d'un chien.

**Ce qui en reste :** Au moins, ils ont réussi le chien.

<http://www.sciencepresse.qc.ca/archives/2006/cap0901066.html>

**Aujourd'hui**

gratuité, anonymat et consentement éclairé

**Pour l'assistance médicale à la procréation (AMP)**

Techniques réservées

aux couples constitués d'un homme et d'une femme  
selon des indications spécifiques ;Anonymat du don en cas de tiers donneur  
de sperme ou d'ovocytes ;**Interdiction de la gestation pour autrui (GPA)****Pour les diagnostics pré-implantatoire et pré-natal (DPI, DPN)**Centres pluridisciplinaires autorisés  
par l'Agence de la biomédecine

encadrant ces pratiques ;

Recours au diagnostic pré-implantatoire  
seulement en cas de maladie génétique  
identifiée chez les ascendants.

Loi du 6 août 2004

**"La recherche sur l'embryon humain est interdite"****Interdiction : embryon conçu in vitro ou par clonage****\* à des fins de recherche****\* à des fins commerciales ou industrielles (aucune utilisation)****\* à des fins thérapeutiques**

\*\*\*\*\*

1° Par dérogation, &lt; à cinq ans, &gt;&gt; 5 fév 2010

Autorisation (ABM) de recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires<sup>a</sup>**\* si susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et****\* si pas de méthode alternative****d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques".**<sup>a</sup> embryons « surnuméraires » : AMP, ne faisant plus l'objet d'un projet parental<sup>a</sup>

2° Par dérogation : "bébés du double espoir ou bébés-médicaments"

autorisation, à titre expérimental :

DPI sur cellules prélevées sur l'embryon in vitro, pour guérir un enfant atteint d'une  
maladie génétique incurable grâce à la naissance d'un enfant indemne.**Aujourd'hui**

gratuité, anonymat et consentement éclairé

**Recherche sur l'embryon et  
les cellules souches embryonnaires :**Régime d'interdiction avec dérogations autorisées  
par l'ABM.**Examens des caractéristiques génétiques d'une personne:**Consentement de la personne ;  
Information de la parentèle en cas de maladie grave.**Prélèvement et greffes d'organe et de cellules**Consentement présumé pour les donneurs décédés ;  
Autorisation par un comité d'experts pour les donneurs vivants ;  
Conservation de cellules**autorisée seulement en cas d'utilisation thérapeutique avérée**