



Cécile MARTINAT

Présidente de la Société Française de
Recherche sur les Cellules Souches

A Corbeil-Essonnes, le 30 avril 2018

Objet : Positionnement de la FSSCR sur la révision de la Loi de Bioéthique

Créée en 2017, la société française de recherche sur les cellules souches (FSSCR) a pour ambition de faciliter, structurer et consolider la recherche sur les cellules souches en France. De façon plus spécifique, nos objectifs sont triples : i) Encourager l'ensemble des domaines de recherche impliquant les cellules souches ; ii) Promouvoir les échanges d'information et la communication dans le domaine des cellules souches à l'échelle nationale et internationale ; iii) Contribuer à la formation et mieux communiquer avec les professionnels et le grand public sur ces aspects. Le conseil d'administration de la FSSCR, élu par nos adhérents qui sont aujourd'hui plus de 350, est composé de 14 scientifiques et cliniciens venant d'univers différents et complémentaires permettant de couvrir la grande diversité des activités qui sont menées actuellement en France dans le domaine des cellules souches (liste en annexe).

Dans le texte ci-dessous, nous avons souhaité prendre position par rapport à la révision de la loi de Bioéthique qui touche directement plusieurs domaines de nos activités.

Parmi ces différents domaines, celui qui nous concerne le plus directement est celui de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines, qui est encadrée par un texte de loi qui n'apparaît plus en adéquation avec les évolutions scientifiques d'aujourd'hui. Les deux propositions que nous souhaitons porter, et qui sont explicitées ci-dessous, découlent de notre réflexion de pouvoir mieux anticiper les évolutions technologiques qui auront lieu durant les prochaines années.

Les membres du conseil d'administration de la FSSCR

1/ Exclure les recherches sur les Cellules Souches Embryonnaires humaines (CSEh) du périmètre de la loi sur la recherche sur l'embryon

Les lignées de Cellules Souches Embryonnaires humaines (CSEh) sont fabriquées à partir d'embryons surnuméraires au stade du blastocyste (c'est à dire autour du 7^{ème} jour de développement. Les CSEh possèdent 2 propriétés cardinales : une multiplication à l'identique (« **autorenouvellement** ») illimité, et une capacité à se spécialiser (« **différenciation** ») également illimitée, c'est à dire en n'importe quel tissu du corps humain : cœur, poumon, cerveau, foie, etc. Ces deux propriétés font des CSEh des **cellules souches pluripotentes**. De par ces propriétés, les CSEh ont des applications très nombreuses : (1) en recherche pour comprendre comment se forment, fonctionnent et deviennent malades nos différents tissus, (2) dans l'industrie pharmaceutique pour tester l'efficacité et la toxicité d'un nouveau médicament en évitant largement l'utilisation à des tests chez l'animal, et (3) en thérapeutique par la fabrication de cellules médicament qui pourront régénérer des organes atteints par la maladie ou le vieillissement.

La loi bioéthique de 2004 avait choisi d'inclure les lignées de CSEh dans le périmètre de la loi sur la recherche sur les embryons car ces cellules en dérivent de manière directe et leur fabrication implique la destruction de l'embryon. Si cette disposition pouvait se comprendre en 2004 au regard de la nouveauté de la technologie, 14 ans plus tard, notre appréciation du statut ontogénique des cellules CSEh a évolué. En premier lieu, les CSEh sont des "artefacts biologiques" résultant d'un processus d'adaptation des cellules pluripotentes de l'embryon aux conditions de culture. Les CSEh forment des lignées, c'est à dire des cellules immortalisées capables de s'auto-renouveler à l'état pluripotent *in vitro* de manière illimitée. Aucune cellule embryonnaire ne possède cette capacité. De plus, ce processus adaptatif modifie significativement le transcriptome et l'épigénome des cellules, de sorte que leur signature moléculaire est sensiblement différente de celle des cellules pluripotentes de l'embryon dont elles sont issues. En second lieu, il convient de rappeler que les CSEh ne représentent qu'une fraction de l'embryon et il est clairement admis qu'elles n'ont pas le potentiel d'un embryon humain entier. En particulier, après avoir été extraites de l'embryon originel puis cultivées *in vitro* afin de les immortaliser elles sont devenues incapables de former spontanément un nouvel embryon. A l'évidence, les cellules CSEh ne constituent donc plus une personne humaine potentielle.

Sur ces bases, nous considérons que le maintien des CSEh dans le périmètre de la loi est scientifiquement injustifié. Nous considérons qu'une fois la décision de destruction d'un embryon surnuméraire pour la recherche autorisée et la lignée de cellules CSEh fabriquées, l'usage qu'il est fait de la lignée ne relève plus de la problématique de la recherche sur l'embryon. L'utilisation des CSEh pour la recherche doit donc sortir du périmètre de la loi sur la recherche sur l'embryon comme cela est d'ailleurs le cas dans la plupart des pays Européens ayant légiféré sur la recherche sur l'embryon humain. Cette libéralisation des conditions de la recherche aura pour effet de faciliter considérablement le travail des équipes de recherches françaises dans le domaine des CSEh.

2/ Supprimer de la loi la nécessité d'argumenter que les recherches sur les CSEh ne peuvent pas être menées avec une autre méthode d'efficacité comparable.

La montée en puissance des cellules souches pluripotentes iPS induite (iPS) rend cette disposition plus difficile à défendre. L'Agence de la Biomédecine est très vigilante sur ce point car plusieurs autorisations de recherches sur les CSEh ont été attaquées par la Fondation Jérôme Lejeune au motif que les recherches auraient pu être effectuées sur les cellules iPS. Nous opposons cependant un démenti catégorique à cette assertion non fondée scientifiquement. Les CSEh dérivent directement des cellules pluripotentes de l'embryon après un processus d'adaptation minimal à la culture *in vitro*. A l'inverse, les cellules iPS résultent d'un processus de reprogrammation artificiel qui ne se produit jamais naturellement. Les CSEh constituent l'original et les cellules hiPSC en sont la copie imparfaite. On ne peut valider la copie que par comparaison systématique et récurrente à l'original (par exemple, des travaux ont décrit des altérations épigénétiques dans les cellules iPS, responsables d'une plus grande hétérogénéité de leur potentiel de différenciation en comparaison aux CSEh). Aussi, nous demandons, dans l'hypothèse où il se révélerait impossible d'exclure les recherches sur les CSEh du périmètre de la loi, comme nous le demandons dans le point 1, que la nécessité d'argumenter que les recherches sur les CSEh ne peuvent pas être menées avec une autre méthode d'efficacité comparable soit supprimée de la loi.

3/ Adapter la loi aux grands défis médicaux internationaux autour de la recherche sur l'embryon humain, les CSEh et les cellules iPS

Les applications thérapeutiques des recherches sur les cellules souches pluripotentes humaines (CSEh et iPS) peuvent recouper le domaine de la recherche sur l'embryon. D'une part, l'optimisation des CSEh et des cellules iPS bénéficie de la réalisation d'une recherche fondamentale sur l'embryon humain, y compris des recherches impliquant la modification du génome et de l'épigénome à l'aide des outils CRISPR, car l'embryon humain précoce est le seul stade de développement humain comportant des cellules pluripotentes. D'autre part, les CSEh et les cellules iPS peuvent directement contribuer à la recherche sur l'embryon, par exemple par la création de pseudo-embryons (« embryons synthétiques ») par agrégation de cellules pluripotentes avec des cellules trophoblastiques, par la création d'embryon interspécifiques grâce à l'injection de CSEh ou de cellules iPS dans des embryons animaux, ou encore par la création d'embryons humains par fusion de gamètes obtenus à partir de CSEh et de cellules iPS. Ces recherches, impliquant les cellules souches pluripotentes, ont des applications potentielles dans des domaines aussi divers que l'amélioration des techniques de fécondation *in vitro*, la fabrication d'organes humains, ou la maîtrise de la gamétogenèse *ex vivo*. L'encadrement de l'ensemble de ces approches est très hétérogène, allant de l'interdiction à l'absence d'encadrement, en passant par une ambiguïté fâcheuse, notamment pour la modification génétique de l'embryon humain à visée de recherche ou la création d'embryons interspécifiques.

Nous demandons que la nouvelle loi ouvre la porte à ces technologies émergentes dans l'intérêt médical et scientifique indiqué ci-dessus, mais également afin de pouvoir faire face à la compétition scientifique internationale. D'une part, nous souhaitons que les termes d'« embryon chimère » et d'« embryon transgénique » soient clairement définis dans la loi.

D'autre part, compte tenu des problèmes éthiques posés par ces nouvelles technologies, nous souhaitons un encadrement des projets d'utilisation des cellules souches pluripotentes (CSEh et iPS), à des gamètes et à des embryons humains. Nous proposons qu'une agence de l'état, par exemple l'Agence de la Biomédecine via son Conseil d'Orientation, encadre ces recherches afin de s'assurer qu'elles ne dépassent pas les lignes rouges qui auront été fixées par la loi et qu'elles restent dans un cadre éthique acceptable.

Nous souhaitons que cet encadrement reste simple et ne freine pas la recherche dans ces domaines clés de la médecine que sont l'AMP et la médecine régénérative, tout en permettant une évaluation des risques éthiques soulevés par ces recherches et des stratégies de contrôle de ces risques mis en œuvre par les demandeurs. En raison de l'évolution très rapide des technologies dans ces domaines, nous pensons que la loi ne doit fournir qu'un cadre très général avec les limites à ne pas franchir, et doit déléguer à l'Agence de l'état choisie l'analyse des risques technologiques et éthiques en fonction de l'avancement de la science au moment de l'évaluation.

Liste des membres du conseil d'administration de la FSSCR

1. C. Martinat (Présidente - Directrice de l'unité INSERM UMR 861, ISTEM, Evry-Cellules Souches Pluripotentes humaines/ Modélisation Maladies Neuromusculaires)
2. J. De Vos (PUPH, Vice Président – Directeur de la banque de sang de cordon du CHU de Montpellier - Cellules Souches Pluripotentes Humaines/ Cellules Souches de Sang de Cordon)
3. S. Tajbakhsh (Vice Président - Directeur du département sur les cellules souches et le développement, Institut Pasteur – Cellules souches musculaires/ Développement)
4. L. David (Trésorier - Responsable de la plateforme « cellules souches induites à la pluripotence » - Développement embryonnaire)
5. F. Yates (Secrétaire - Responsable du laboratoire CellTechs à Sub'Biotech – Cellules Souches pluripotentes humaines / Neurodéveloppement)
6. A.L. Bennaceur (Directrice du laboratoire ESteam, Université Paris Sud – Cellules souches hématopoïétiques/ Tumorales)
7. L. Maouche-Chrétien (Directrice de recherche INSERM, Imagine- Cellules Souches Hématopoïétiques)
8. E. Heard (Directrice du département de Biologie Développementale, Institut Curie – Développement embryonnaire)
9. T. Jaffredo (Responsable du groupe « Migration et différenciation des cellules souches hématopoïétiques », IBPS – Cellules Hématopoïétiques)
10. P. Charbord (Directeur de recherche émérite IBPS – Cellules Hématopoïétiques)
11. L. Casteilla (Directeur du Stromalab, Université de Toulouse – cellules souches mésenchymateuses/ Thérapie Cellulaire)
12. J.M. Lemaitre (responsable du laboratoire « cellules souches et plasticité génomique », Université de Montpellier - cellules souches/ maladies du vieillissement)
13. P. Savatier (responsable de l'équipe « Cellules souches puripotentes chez les mammifères », Institut Cellules Souches et Cerveau, Lyon – Cellules Souches Embryonnaires humaines)
14. E. Charafe-Jauffret (PU-PH Département Biopathologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille - Cellules Souches Cancéreuses/ Cancer du sein)