

Enjeux éthiques de la recherche sur les embryons et les cellules souches

Dr Mohamed KHROUF

Manipulation et recherche sur Embryon humain

- 
- | | |
|------|---|
| 1987 | • Congélation embryons |
| 1990 | • ICSI DPI |
| 1998 | • Dérivation Cellules souches embryonnaires |
| 2007 | • Les i HSC |
| 2013 | • Transfert de noyau cellule somatique (SNCT) |
| 2015 | • Les manipulations génétiques (CRISP R) |
| 2016 | • Les Transferts de mitochondries |
| 2017 | • Embryon chimère |

Pourquoi la recherche sur embryons?

Reproduction humaine

- Comprendre la reproduction humaine (fondamentale)
- Améliorer la processus de PMA (clinique)
 - Congélation
 - ICSI
 - DPI –A
- Eviter la transmission de maladie (DPI, transfert mitochondries)

La recherche à l'Ere des cellules souches

La Pluripotence

- L'embryon comme source de cellules souches
- La Recherche fondamentale
 - Le développement embryonnaire et des tissus
 - Physiopathologie et genèse de maladies
- La **Médecine régénérative** et thérapies cellulaires
(Neurologie, cardiologie, reproduction)

L'embryon et manipulation génétique

- Recherche Fondamentale pour comprendre les physiopathologies et tester des thérapeutiques
- La manipulation génétique pour éviter des pathologies
- La manipulation génétique pour « corriger » des phénotypes

Est il éthique de mener des recherches
sur

- Les embryons ?
- Les cellules souches ?

La fin justifie les moyens ?

Le conséquentialisme

- Plaident pour la recherche sur embryons humains en raisons des **hautes avancées attendues** pour le bien être humain comme le traitement pour la prévention de maladies graves
(Serro, 2003)
- Moralement acceptable si le bénéfice concerne **la majorité ou un grand nombre de patients**
(Gomes, 2007)

Arguments avancés par les médecins , les patients ou leur représentants / support

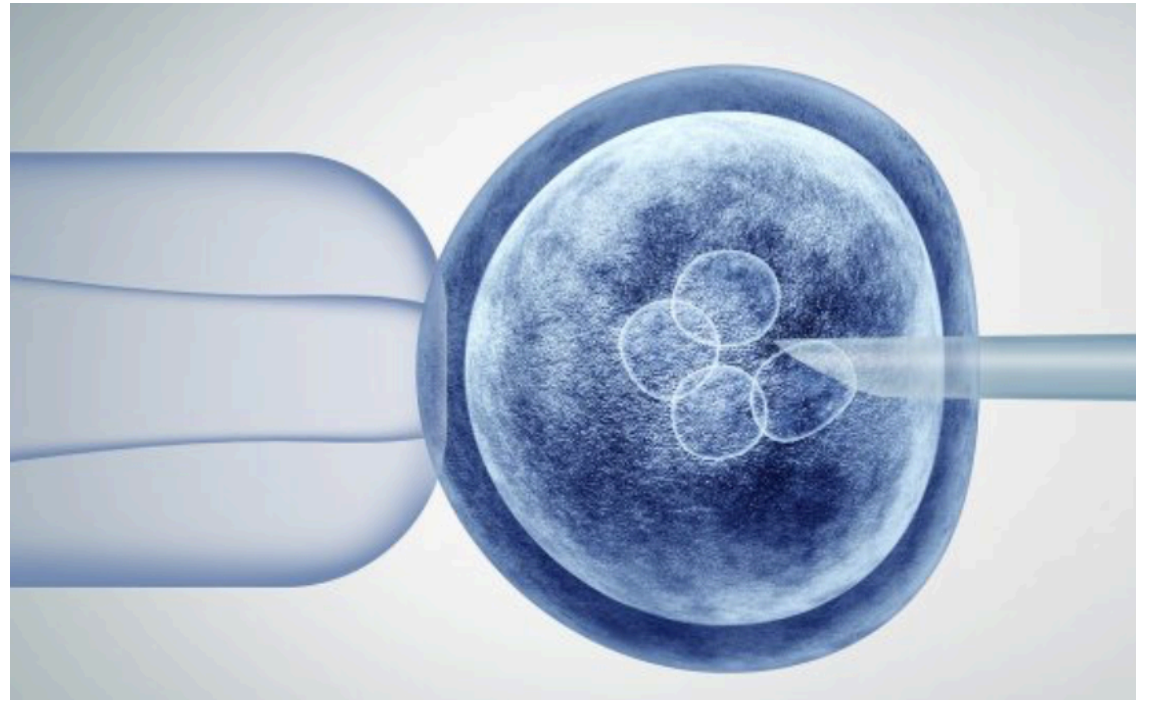
Reflections on human embryo research: the debate in Portuguese ethics organizations 2013

Pourquoi cela soulève autant de questions éthiques ?

- **Le statut de l'embryon** (ASRM2013)
- Les craintes des dérives des utilisations non éthiques
- Les craintes d'utilisations dangereuses pour l'humanité

Parry S. Stem Cell Scientists Discursive Strategies for Cognitive Authority, Science as Culture. 2009

Le statut de l'embryon



Les étapes de développement embryonnaire

- Implantation 5^{ème}- 6^{ème} j
- formation de la gouttière primitive.
Début du développement individuel de l'embryon 14^{ème} jour
- Fermeture tube neural 28^{ème} jour

La théorie Conceptionniste

L'embryon dès sa conception est un Etre Humain

- Vie débute à la fécondation
- Héritage Humain unique
- **Défendue par l'église catholique**
- Destruction, déviation, manipulation ...

(Gallian, Pussi, 2005)

- Chaque action qui altère, change, arrête ce développement est une atteinte à la dignité humaine.
- Seuls les traitements qui profitent à l'embryon sont permis

(Diniz, Avelino, 2009)

A l'opposé ...

Un statut moral pour l'embryon ?

- **La théorie personnaliste** : les embryons n'ont pas la base physiologique des intérêts, de la conscience de soi et de la rationalité

(Frias, 2012)

En Islam sunnite

- La vie commence au moment de l'infusion de l'âme dans le corps du foetus

الَّذِي أَحْسَنَ كُلَّ شَيْءٍ خَلَقَهُ ۖ وَبَدَأَ خَلْقَ الْإِنْسَانِ مِنْ طِينٍ - 32:7

ثُمَّ جَعَلَ نَسْلَهُ مِنْ سُلَالَةٍ مِّنْ مَّاءٍ مَّهِينٍ - 32:8

ثُمَّ سَوَّاهُ وَنَفَخَ فِيهِ مِن رُّوحِهِ ۚ وَجَعَلَ لَكُمُ السَّمْعَ وَالْأَبْصَارَ وَالْأَفْئِدَةَ ۚ قَلِيلًا مَّا تَشْكُرُونَ - 32:9

سورة السجدة

- Le Quran décrit des étapes embryologiques mais ne précise pas le moment de l'insufflation de l'âme

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِّنْ طِينٍ - 23:12

ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ - 23:13

ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظَامًا فَكَسَوْنَا الْعِظَامَ لَحْمًا ۖ ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ ۚ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ -

23:14

الْمُؤْمِنُونَ

En Islam

- Le statut de personne serait acquis entre 40^{ème} et 120^{ème} jour après fécondation selon les écoles (Hadith)

En 2003

- L'Académie islamique du Fiqh à Jaddah a autorisé l'utilisation d'embryons pour la recherche
- Fatwa du Conseil du Fiqh pour la Ligue musulmane mondiale a permis aux chercheurs d'utiliser des SC à des fins thérapeutiques
- La légitimité de l'origine et de la fin est une condition
- Le clonage humain = interdit

En Islam Chiite

- En 2002, l'ayatollah Khamenei, chef suprême de l'Iran, a publié la «fatwa des cellules souches» et a publiquement soutenu et encouragé la recherche sur les embryons humains.
- Obtenir des cellules souches à partir d'embryons congelés suite à une PMA est une solution acceptable en Iran

La majorité des instances scientifiques

- L'embryon a un **statut distinctement différent** de celui des adultes et les enfants
- L'embryon est un **être humain potentiel** digne d'un respect particulier mais qui n'a pas droit aux mêmes droits que les personnes

La recherche sur les embryons est éthiquement acceptable si

- susceptible de fournir de nouvelles connaissances importantes susceptibles de bénéficier à la santé humaine
- Elle est menée de manière à respecter l'embryon

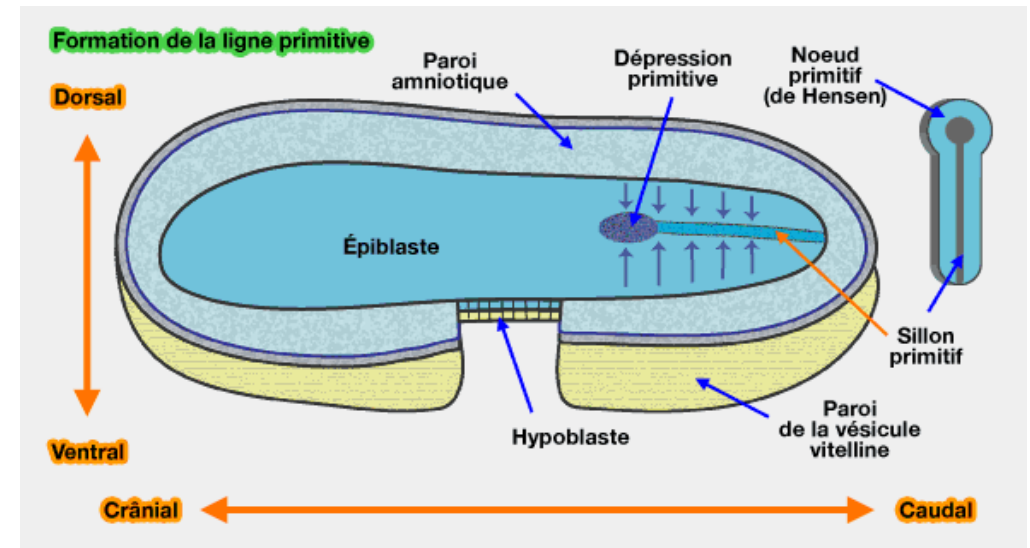
ASRM Ethics Committee 2013

Limite des 14 jours ex utéro

- Initialement recommandée par le Conseil consultatif sur l'éthique du ministère de la santé des Etats Unis » en 1979.
- En 1984 au Royaume Uni, le rapport Warnock de l'enquête sur la fertilité humaine et l'embryologie
 - « a également recommandé une limite de 14 jours pour la recherche sur l'embryon humain »,
 - interdisant « la recherche invasive et destructrice lors de l'apparition de la ligne primitive (15 jours après la fécondation)

La Limite des 14 jours

- L'argument de l'implantation
Fin de ce processus
- L'argument de la ligne primitive
Distinction cellules Embryonnaires et placentaires
- L'argument morphologique
- L'argument des jumeaux monozygotes



Enjeux éthiques sur le statut de l'embryon

- **Représentations extrêmes** de l'amas de cellules ... à une personne
- Majorité des instances considèrent l'embryon < 14 jours comme être humain potentiel
- L'islam globalement assez permissif
- Les objectifs de la recherche sont importants à considérer
- La manière et les règles de conduite sont d'une importance capitale

L'origine des embryons



La question de l'origine des embryons

Surnuméraires post FIV

- Choix des parents (avant /après PMA, représentation)
- prolongement de leur autorité (IVG)
- Auraient été destiné soit à la Destruction (ou au don)
- Existent en nombre important

Qualité ?

Créées pour la recherche

- Destinée univoque
- Instrumentalisation
- Commercialisation
- Embryons de la recherche de statut moral inférieur ?

Interdit par Convention Oviedo 1997 (EU)

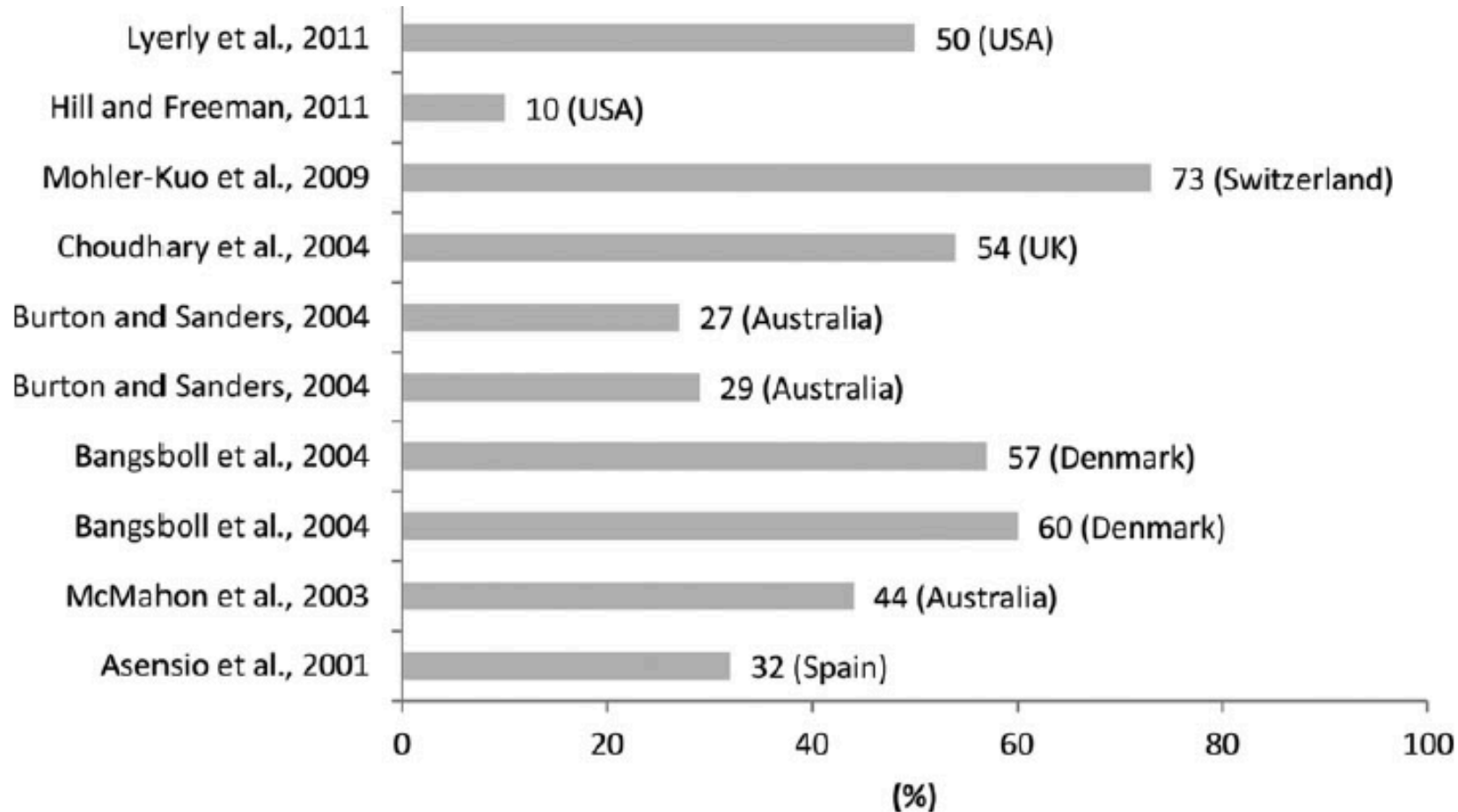
Loi 8-2001

Art. 7. - Il est interdit de concevoir l'embryon humain, ni de l'utiliser à des fins commerciales, industrielles ou dans un but d'eugénisme.

Art. 8. - La médecine de la reproduction par le recours aux techniques de clonage est strictement interdite.

Art. 9. - La conception in vitro ou par d'autres techniques d'embryons humains à des fins d'étude, de recherche ou d'expérimentation est interdite.

Taux d'acceptation des donneurs



Le choix de donner

- Suite à un choix d'arrêt de conservation (Projet parental accompli, clôturé ou abandonné)
- Influencé par la représentation
- 43 % ont choisis de donner à la Recherche
- Dont 95% dans le but d'aider la recherche et aider d'autres couples à concevoir
- A noter : 33% ne veulent pas donner leur embryons à autre couple (choix par défaut)

Bruno Human Reprod 2015

Questions relatives à la conduite de la Recherche sur embryons et cellules souches



Les craintes et les risques

- Instrumentalisation et commercialisation (*Resnik, 2002; Serro, 2003*)
- Propriété intellectuelle et brevetage (*Porter et al., 2006*)
- le tourisme scientifique et concurrence juridictionnelle (*Caulfield, 2009*);
- Inégalité à l'accès aux bénéfices de la recherche (*Zarzeczny, Caulfield, 2009*)
- la régulation de l'information véhiculée par les médias et le manque d'implication du public dans la prise de décision. (*Vicsek, 2011*).
- L'utilisation finale, ou l'objectif (eugénisme)
- Ou la pente glissante

Les dérives possibles

Journal of Law and the Biosciences, 111–183
doi:10.1093/jlb/lbz010
Advance Access Publication 13 August 2019
Original Article



CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'*

Henry T. Greely 

Corresponding author. E-mail: hgreely@stanford.edu

THIS WEEK

EDITORIALS

CLIMATE Annual UN meeting set to agree Paris rules **p.6**

WORLD VIEW Scientists should embrace estimates of certainty **p.7**



FOSSILS Siberian unicorns died out much later than thought **p.9**

How to respond to CRISPR babies

The claims from He Jiankui that he has used gene editing to produce twin girls demand action. A new registry of research is a good start.



 Sign in

News

Sport

Reel

Worklife

Travel

Future

NEWS

Home

Video

World

UK

Business

Tech

Science

Stories

Entertainment & Arts

Asia

China

India

China jails 'gene-edited babies' scientist for three years

🕒 30 December 2019



 Share



Le principe de subsidiarité

- Aucune recherche ne devrait être entreprise si celle-ci est possible sur une entité moralement inférieure

(De Wert et al., 2002)

- La règle de la méthode la moins offensante

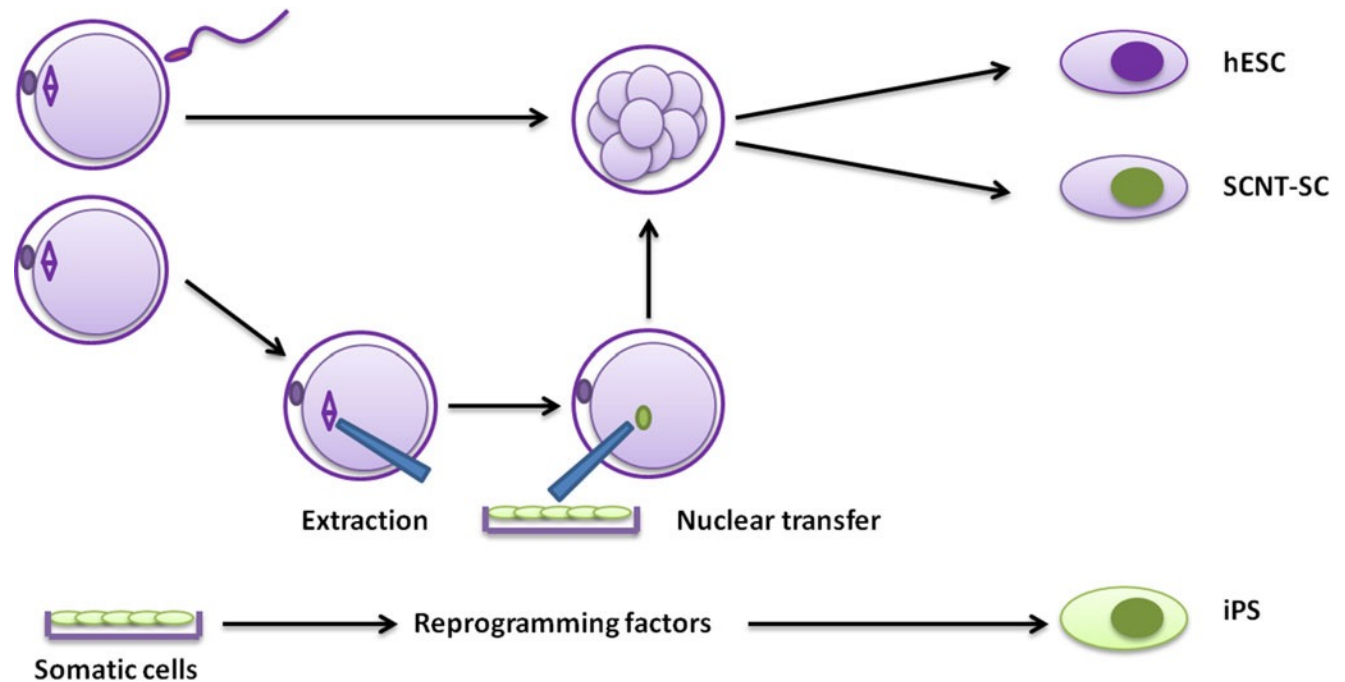
Quand les mêmes résultats peuvent être obtenus par une méthode moins choquante ou offensante pour la population , celle-ci devrait être utilisée

(Doerflinger, 1999)

Les alternatives

- Les cellules obtenus par biopsie de Blastocyste
- Embryons issus d'animaux
- Les cellules souches du cordon
- Cellules souches adultes
- Les iPS
- Les SCNT-SC
- Les chimères

Choix selon la recherche?
Qu'est ce qui moralement plus acceptable?



Le principe de séparation

- Le médecin responsable de la fertilité ne devrait pas être impliqué dans la recherche
- Les patients ne devraient se voir proposé de donner les embryons pour la recherche **qu'après leur décision de ne plus les utiliser** (règle largement ignorée)
- Pas de don orienté

Les principes débattus

- Prévention contre la commercialisation
- Prévention contre l'instrumentalisation
- Moindre mal
- Précaution
- Consentement

Rémunération des donneurs ?

OUI

- Non dépendante de la qualité
- Après recueil
- Sans incitation
- Sans viser population défavorisée
- Particulièrement donneuses ovocytes

GUIDELINES FOR STEM CELL RESEARCH AND CLINICAL TRANSLATION , I S S C R . 2016

NON

« Les embryons destinés à la recherche ne doivent pas être achetés ou vendus avec un échange monétaire ou toute autre contrepartie valable »

Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion, ASRM 2013

Les brevets et commercialisation ?

Directive européenne sur la protection juridique des inventions biotechnologiques

- « les inventions sont considérées comme non brevetables lorsque leur exploitation commerciale est contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs » (art. 6 para. 1 98/44/EC),
- « en particulier, les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales (art. 6 para. 2c 98/44/EC).

L'arrêt de la Cour de justice des Communautés européennes en 2014

Les cellules souches parthénogénétiques humaines sont exclues de l'interdiction des brevets

Loi 8-2001

dispositions et aux conditions prévues par la présente loi.

Art. 7. - Il est interdit de concevoir l'embryon humain, ni de l'utiliser à des fins commerciales, industrielles ou dans un but d'eugénisme.

Art. 8. - La médecine de la reproduction par le recours aux techniques de clonage est strictement interdite.

Les consentements

Informed consent and the use of gametes and embryos for research: a committee opinion

The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

- Timing du consentement ?
- Durée
- Informer de l'Étude si possible et ses objectifs
- Informer des techniques qui seront utilisés
- Informer si les résultats génétiques seront publiés
- La non participation n'engage en rien et ne change rien à la prise en charge

Transparence et anonymat?

- « Lorsque cela est possible, il est recommandé de divulguer
 - le projet de recherche spécifique
 - la source de financement
 - la valeur commerciale potentielle de la recherche
 - les applications cliniques prévues.
- Des politiques sur la confidentialité et le respect de la vie privée des donateurs devraient être en place et présentées dans le cadre du processus de consentement.

Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion, ASRM 2013

Les objectifs des recherches précliniques

- Etre cliniquement compétitive ou supérieure aux thérapies existantes
- répondre à une demande thérapeutique unique.
- il faut disposer de preuves raisonnables que la nature des traitements existants pose un certain type de fardeau
- Probablement surmonté si l'intervention à base de cellules souches s'avérait sûre et efficace.

Questions Spécifiques aux
différentes techniques

Les SCNT et iPS c

- Souvent associés à « clonage humain »
- Permet d'éviter d'utiliser des embryons
- Distinguer l'utilisation pour
 - Recherche fondamentale
 - Recherche préclinique de médecine régénérative
 - Du **clonage humain inacceptable** (transfert « d'embryon » dans un utérus)



Yoshiki Sawa, a professor in Osaka University's cardiovascular surgery unit, holds a news conference Monday in Suita, Osaka Prefecture, about the world's first transplant of cardiac muscle cells created from induced pluripotent stem cells. | KYODO

[NATIONAL](#) / [SCIENCE & HEALTH](#)

**Osaka University
transplants iPS cell-based
heart cells in world's first
clinical trial**

Loi 2001-8

Art. 7. - Il est interdit de concevoir l'embryon humain, ni de l'utiliser à des fins commerciales, industrielles ou dans un but d'eugénisme.

Art. 8. - La médecine de la reproduction par le recours aux techniques de clonage est strictement interdite.

Art. 9. - La conception in vitro ou par d'autres techniques d'embryons humains à des fins d'étude, de recherche ou d'expérimentation est interdite.

PRESS RELEASE[GENERAL ASSEMBLY > PLENARY >](#)

GA/10333

8 MARCH 2005

GENERAL ASSEMBLY ADOPTS ^{Texte} UNITED NATIONS DECLARATION ON HUMAN CLONING BY VOTE OF 84- 34-37

Abstention

Algeria, Angola, Argentina, Azerbaijan, Bahamas, Barbados, Burkina Faso, Cameroon, Cape Verde, Colombia, Egypt, Indonesia, Iran, Israel, Jordan, Lebanon, Malaysia, Maldives, Mongolia, Myanmar, Namibia, Nepal, Oman, Pakistan, Republic of Moldova, Romania, Serbia and Montenegro, Somalia, South Africa, Sri Lanka, Syria, Tunisia, Turkey, Ukraine, Uruguay, Yemen, Zimbabwe.

Les chimères

RESEARCH

Open Access

Ethical acceptability of research on human-animal chimeric embryos: summary of opinions by the Japanese Expert Panel on Bioethics



Hiroshi Mizuno^{1*}, Hidenori Akutsu² and Kazuto Kato^{3,4}

- Les embryons chimériques homme-animal sont créés en introduisant des cellules humaines dans un embryon animal non humain

Produire des organes humains tridimensionnels chez les animaux,

- modèles animaux de maladies humaines
- organes humains disponibles pour la transplantation

(Rashid et al. 2014)

Peut conduire à une **confusion de l'identité de l'espèce humaine.**
Exemple cellules nerveuses humaines dans un corps animal

Les manipulations génétiques CRISP R

- Article 13 – Interventions sur le génome humain

Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement **si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.**

Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine- Conseil d'Europe, Oviedo, 4.IV.1997

CRISPR

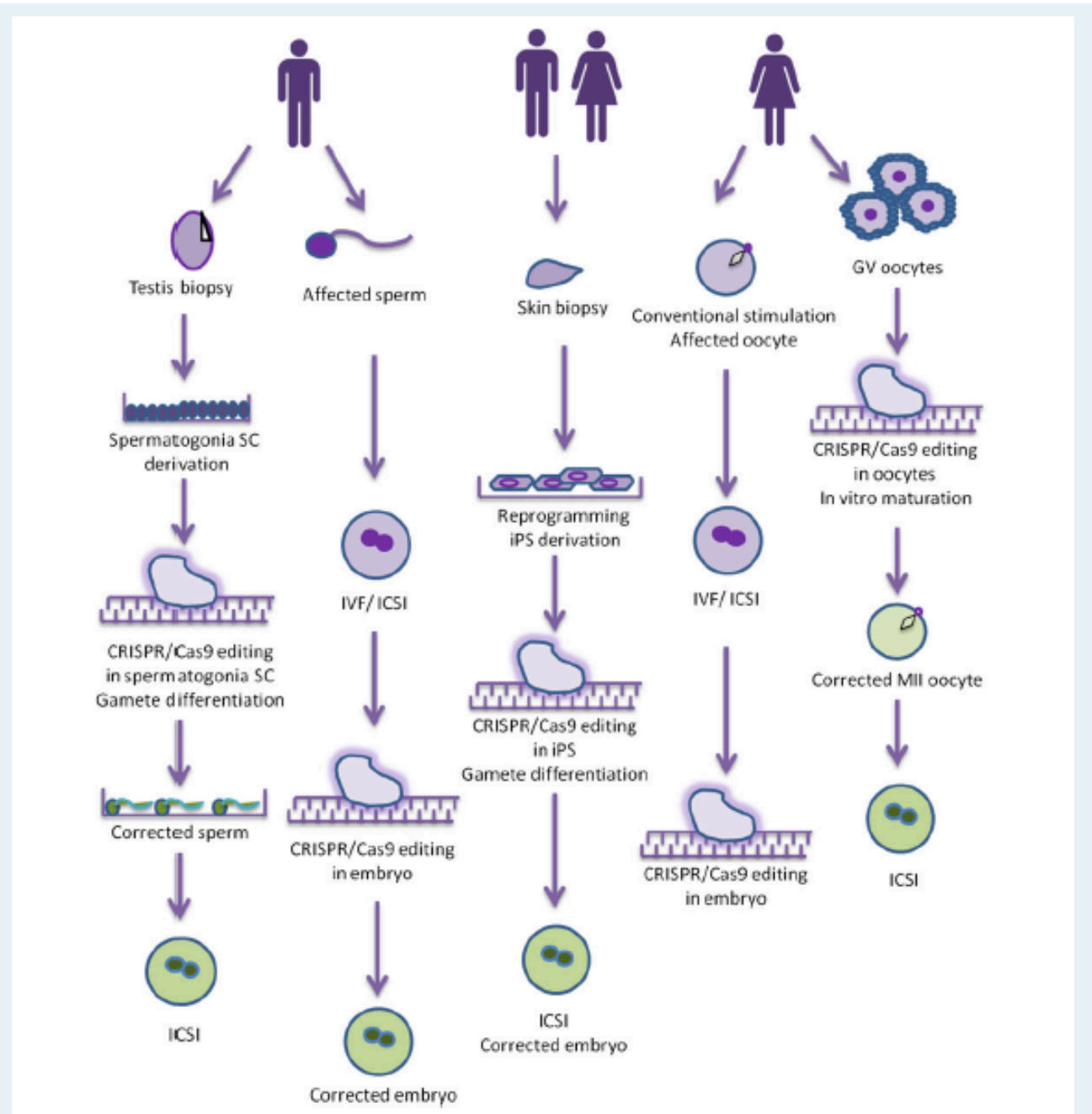


Figure 1 Summary of possible routes to editing of the germline genome in men and women. SC, stem cell; MII, metaphase II; GV, germinal vesicle; iPS, induced pluripotent stem cell; CRISPR, clustered regularly interspaced short palindromic repeats.



Ouvrir la boîte de Pandore: des humains « à la carte » par manipulation génétique

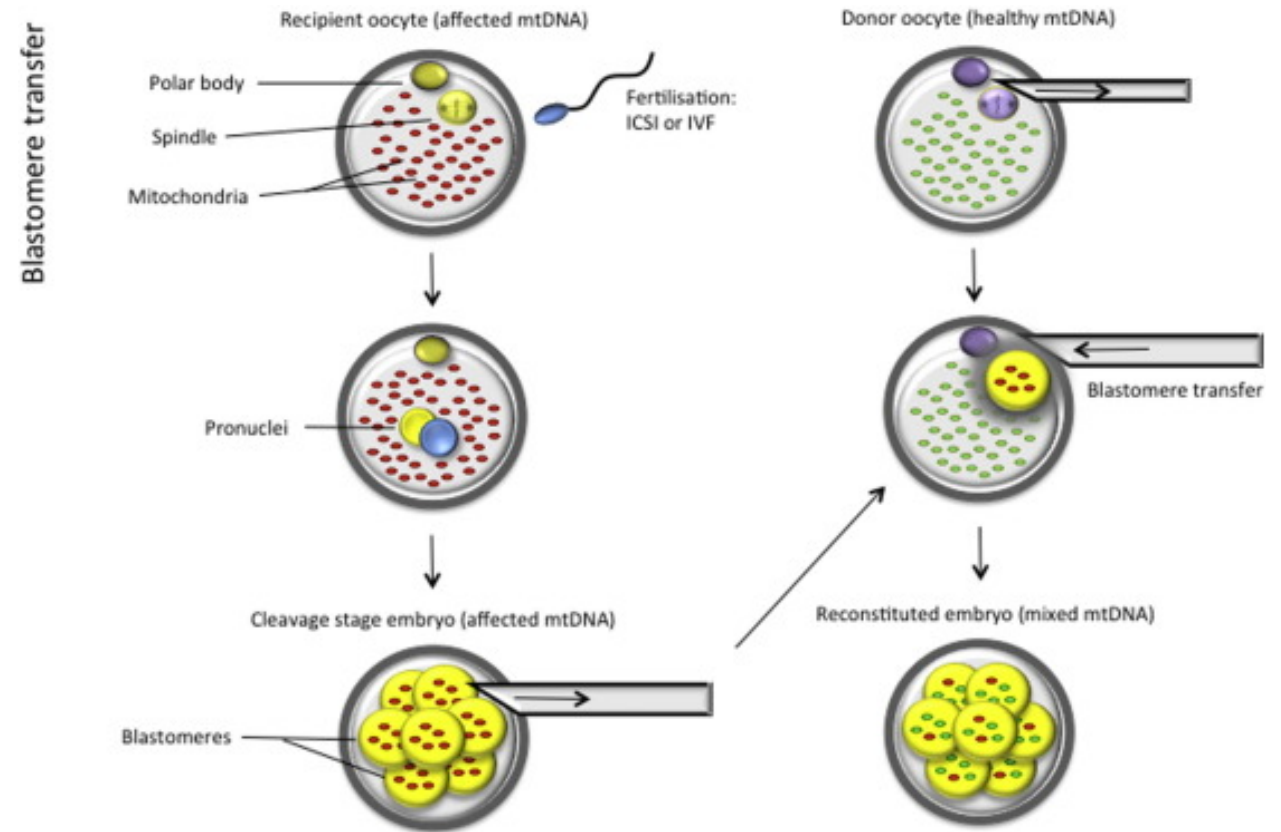
December 19, 2018 11.00pm SAST

La Pente Glissante

- Recherche Fondamentale pour comprendre les physiopathologies et tester des thérapeutiques
- La manipulation génétique pour éviter des pathologies
- La manipulation génétique pour « corriger » des phénotypes
- La manipulation génétique pour « ajouter » des phénotypes

Transfert Mitochondries

- Autorisée en UK
- Non autorisée aux USA
- Traitement de maladies liés à la mitochondries
- Glissement vers « rajeunissement de l'ovocyte »
- Implique un tiers ADN (1%)
- « Three parent Child? »



Aller au-delà des 14 jours ?

- Comprendre Développement d'organe
- Comprendre les malformations
- Remplacer l'utérus ?

14^{ème} jour ex utero : une limite théorique ?

Published in final edited form as:

Nat Cell Biol. 2016 June ; 18(6): 700–708. doi:10.1038/ncb3347.

Self-organisation of the human embryo in the absence of maternal tissues

Marta N. Shahbazi^{#1}, Agnieszka Jedrusik^{#1}, Sanna Vuoristo^{#1}, Gaelle Recher^{1,5}, Anna Hupalowska¹, Virginia Bolton³, Norah N. M. Fogarty⁴, Alison Campbell², Liani Devito³, Dusko Ilic³, Yakoub Khalaf³, Kathy K. Niakan⁴, Simon Fishel², and Magdalena Zernicka-Goetz¹

La surveillance et les autorisations

- Recherche à faire approuver par les IRB (*ASRM 2013*)

ICCR

Toutes les recherches qui

- (a) impliquent des stades préimplantatoires de développement humain, d'embryons humains ou de cellules dérivées d'embryons ou
- (b) impliquent la production de gamètes humains in vitro lorsque ces gamètes sont testés par fécondation ou utilisés pour la création d'embryons

Doivent être soumises examinées approuvées et surveillées de façon continue par un processus spécialisé de surveillance de la recherche sur l'embryon humain (*ICCR 2016*)

Processus spécialisé de surveillance de la recherche sur l'embryon humain

- Des scientifiques qualifiés
- Des éthiciens
- Des membres de la communauté

qui ne sont pas directement engagés dans la recherche considérée.

1ere Catégorie : accord institutionnel

- A. Recherche avec des lignées de cellules souches dérivées d'embryons humains établies qui sont confinées à la culture cellulaire ou impliquent des pratiques de recherche courantes et standard
- b. Recherche qui implique la reprogrammation des cellules somatiques humaines en pluripotence (par exemple, la génération de cellules souches pluripotentes induites) sans création d'embryons ou de cellules totipotentes.

2^{ème} catégorie ICCR : embryons humains

Soumise à Accord

- A. Approvisionnement et utilisation d'**embryons** de FIV pour la recherche.
- b. Acquisition de **gamètes humains pour créer des embryons** de recherche.
- c. Recherche qui génère des gamètes humains lorsque cette recherche implique la réalisation d'études de fertilisation qui produisent des **embryons humains**.
- d. Recherche impliquant la **manipulation génétique d'embryons humains** ou de gamètes utilisés pour fabriquer des embryons in vitro.
- e. Dérivation de nouvelles lignées cellulaires pluripotentes à partir **d'embryons humains**.
- F. Recherche visant à générer des cellules totipotentes humaines susceptibles de soutenir le **développement embryonnaire** ou foetal.
- g. Recherche impliquant la culture in vitro d'embryons ou la génération expérimentale de structures ressemblant à des embryons **qui pourraient manifester un potentiel biologique humain**, afin de garantir des périodes minimales de culture in vitro, comme le justifie une justification scientifique convaincante.
- h. Recherche dans laquelle des cellules totipotentes humaines ou des cellules souches pluripotentes dérivées par tout moyen sont mélangées à des **embryons humains**.

3eme Catégorie.

Devraient être interdites

- a. Culture embryonnaire au-delà de 14 jours ou de la formation de la séquence primitive.
- b. Gestation ex utero ou dans tout utérus animal non humain.
- c. reprogrammation de noyaux de cellules somatiques par transfert nucléaire et implantation dans un utérus humain (clonage reproductif humain)
- d. modification du génome nucléaire des embryons et implantation dans un utérus humain ou animal.
- e. Recherche dans laquelle des chimères animales incorporant des cellules humaines ayant le potentiel de former des gamètes humains sont accouplées.

Les enjeux

- Enjeux liés au statut de l'embryon (et donc à la légitimité de réaliser la recherche)
- Entre le désir des avancées, la conception de la moralité et les craintes des dérives
- Enjeux liés aux règles éthiques si la recherche est acceptée
- Ou situer les limites face aux avancées ?