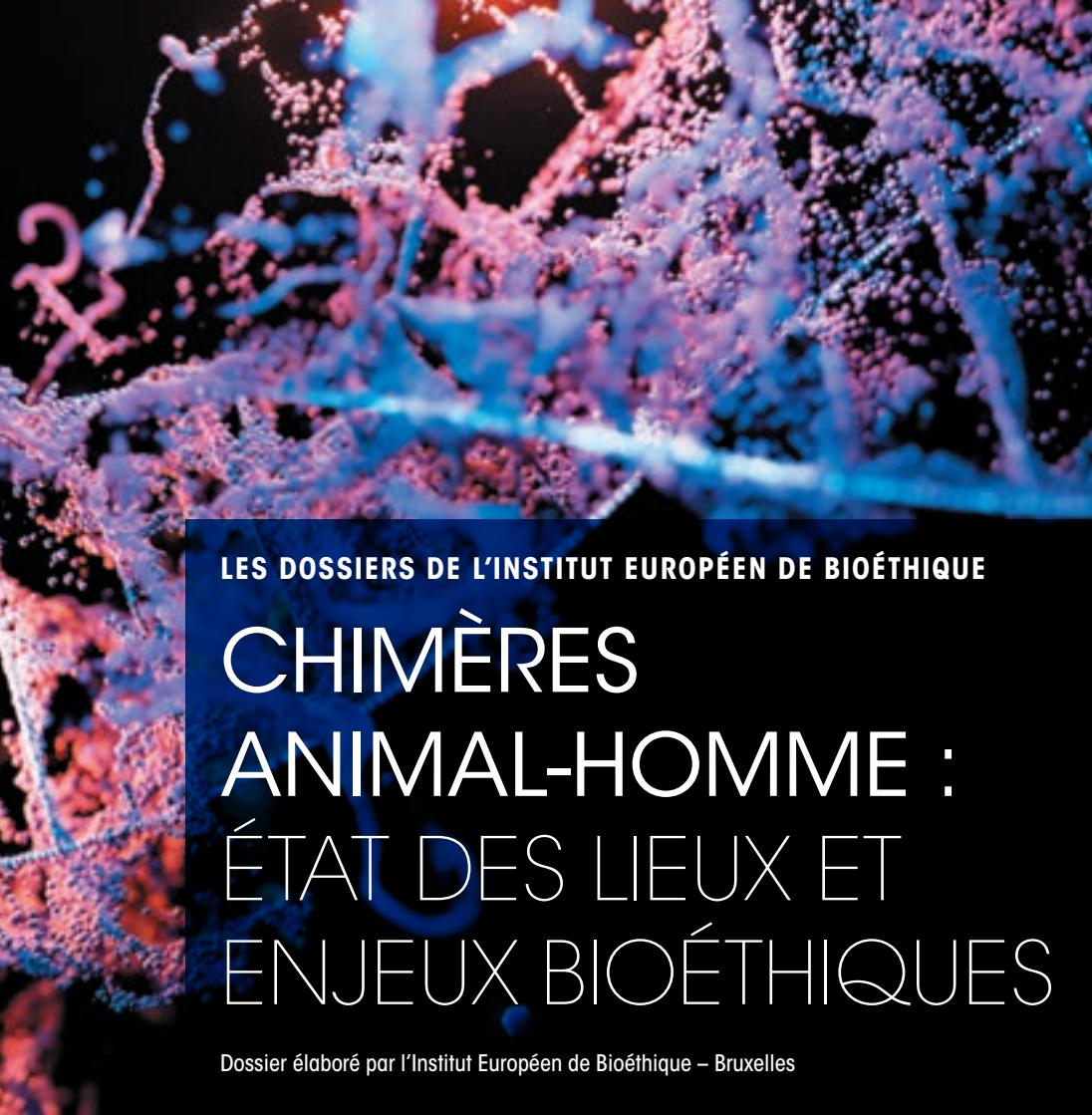




Institut  
Européen de  
Bioéthique

*Des idées qui font vivre*

**Août 2022**



LES DOSSIERS DE L'INSTITUT EUROPÉEN DE BIOÉTHIQUE

# CHIMÈRES ANIMAL-HOMME : ÉTAT DES LIEUX ET ENJEUX BIOÉTHIQUES

Dossier élaboré par l'Institut Européen de Bioéthique – Bruxelles



<b>INTRODUCTION</b>	4
<b>I. ÉTAT DES LIEUX SCIENTIFIQUE</b>	7
Histoire des expérimentations chimériques	8
Les limites techniques de la xénotransplantation	14
Les risques pour la santé	16
<b>II. LE CADRE JURIDIQUE AUTOUR DES CHIMÈRES</b>	17
En Belgique	19
En France	19
Au Royaume-Uni	20
En Allemagne	20
Aux Etats-Unis	21
Recommandations internationales	22
<b>III. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES À PROPOS DES CHIMÈRES</b>	24
L'importance d'une réflexion éthique	25
Est-il digne de l'homme d'infliger ce traitement à l'animal ?	28
Des alternatives valides et plus acceptables	29
Est-il digne de l'homme d'être mélangé à l'animal ?	32
Risque de brouillage entre les espèces	33
<b>CONCLUSION</b>	38

# INTRODUCTION



Le récent développement des expérimentations autour des chimères pourrait agiter notre imaginaire par le spectre de créatures fabuleuses et effrayantes. Il pose avant tout des questions éthiques fondamentales. Bien que ces recherches en soient encore à leurs balbutiements et qu'elles se limitent pour le moment à quelques projets isolés, elles suscitent l'intérêt de la communauté scientifique internationale et interpellent les législateurs. Les premiers résultats sont déjà là, comme l'a montré la présentation d'une étude sur les embryons chimères homme-mouton en février 2018 lors du congrès de l'Association américaine pour la promotion de la science (AAAS) à Austin.

Pour nombre de scientifiques, la création de chimères serait une des avancées médicales les plus prometteuses du XXI<sup>e</sup> siècle. Elle permettrait notamment de mieux comprendre comment se

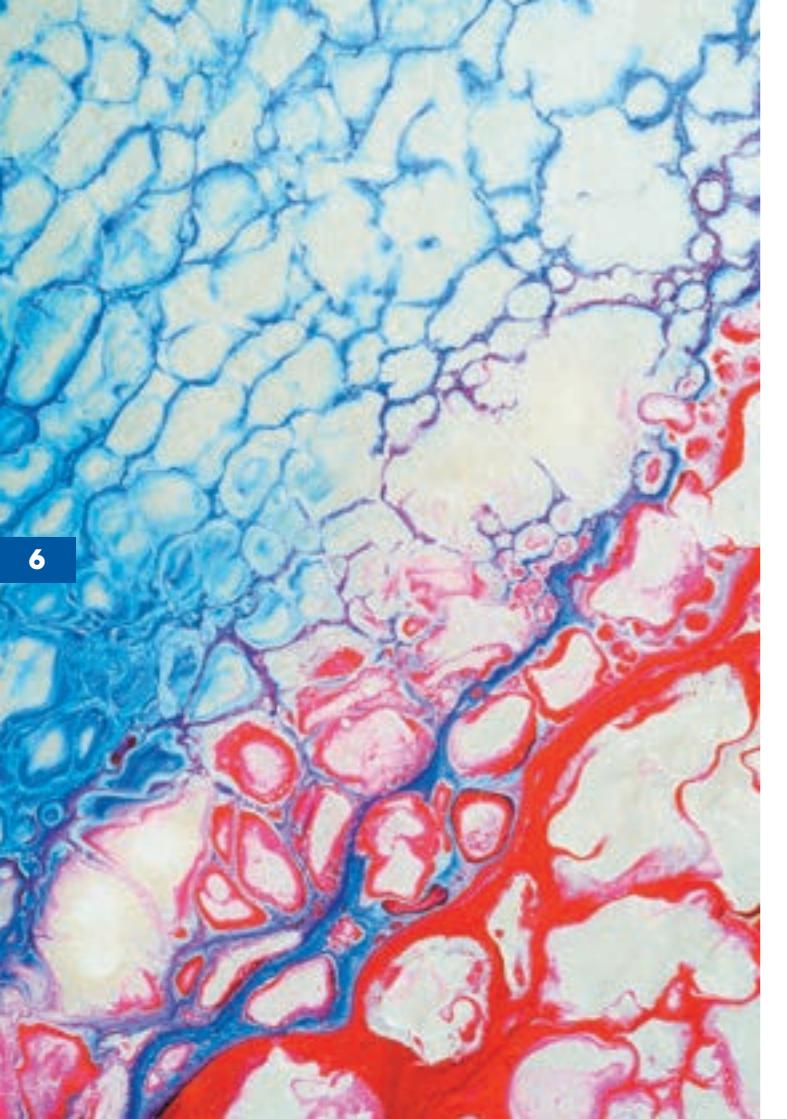
développe l'embryon humain, voire de répondre à un besoin croissant en greffons, grâce à la production d'organes humains dans des animaux. Notons qu'en 2017, 24 000 personnes étaient en attente d'une greffe d'organe en France<sup>1</sup> et 1 300 personnes en Belgique<sup>2</sup>.

On a pu trouver que les dernières publications scientifiques et articles de la presse généraliste sur le sujet tendaient à présenter le chimérisme comme l'unique solution à la pénurie d'organes, plaident dès lors en faveur d'un assouplissement des lois relatives à ces expérimentations. Énonçant prudemment un « *scénario qui relève de la science-fiction* »<sup>3</sup> – qui justifierait de ne pas encore tout réglementer strictement –, certains scientifiques préfèrent éviter les questions éthiques posées par leurs recherches : jusqu'à quel point peut-on mélanger le corps humain avec l'animal ?

<sup>1</sup> Agence de biomédecine, *Rapport d'activités 2017*, 2018.

<sup>2</sup> « On manque toujours de donneurs d'organes », *La Libre – Liège*, 13 février 2017.

<sup>3</sup> F. Rosier, « Des premiers embryons chimériques homme-singe ont été créés », *Le Monde*, 18 avril 2021.



Élever des animaux dans l'unique but de produire des organes pour les hommes, est-ce digne de l'homme ? Et qu'en est-il du respect de l'animal ?

Osons espérer qu'en la matière, la réflexion éthique – des plus urgentes – et les règles qui s'en dégageront pourront guider les prochaines expériences scientifiques. C'est à cette réflexion que l'*Institut Européen de Bioéthique* souhaite contribuer à travers ce dossier.



# I. ÉTAT DES LIEUX SCIENTIFIQUE

# Histoire des expérimentations chimériques

8

En génétique, **une chimère est un organisme ou un tissu dont les cellules possèdent des caractères provenant de deux ou plusieurs individus de la même espèce** (chimères intraspécifiques) **ou d'espèces différentes** (chimères interspécifiques).<sup>4</sup> Cependant, le langage commun associe davantage les chimères aux êtres provenant de **deux espèces différentes**.

Il faut tout d'abord distinguer les chimères artificielles, créées par l'homme, des **chimères naturelles ou êtres hybrides**, présentes dans la nature. Ces dernières existent depuis longtemps et sont le produit d'une hybridation entre deux

espèces animales par reproduction naturelle. On peut penser, parmi les plus connues, au mulet (croisement jument et âne), à la crocotte (chienne et loup), au sanglochon (sanglier et truie), au zébrâne (âne et zèbre) et au ligre (lion et tigresse). En réalité, « *l'hybridation est un phénomène abondant chez les espèces animales proches, et la plupart des hybrides ne portent pas de noms* ». Ces croisements sont toutefois souvent dysfonctionnels ; ils entraînent divers degrés d'infertilité, voire de stérilité.

Quant aux expériences visant à produire des **chimères artificielles**, elles ont commencé au début du XX<sup>e</sup> siècle, notamment avec les essais d'apparener une espèce vivante à une espèce éteinte à l'aide de la manipulation génétique (ex : projet mammouphant = mammouth et éléphant)<sup>6</sup>.

A la même époque, le biologiste russe Ilia Ivanovitch Ivanov cherche à **mêler l'humain à l'animal** dans une expérience controversée, inséminant artificiellement une femelle singe avec des spermatozoïdes humains. Malgré la relative proximité des deux espèces, il ne parvient pas à déclencher une grossesse.<sup>7</sup>

Dans les années 1960 se multiplient les expériences chimériques sur des animaux plus complexes. A Varsovie et à Yale, André Tarkowski et Béatrice Mintz parviennent à « fusionner » deux embryons de souris<sup>8</sup> ; l'embryon-chimère qui en résulte porte les caractéristiques génétiques des quatre parents.

En 1969 en France, Nicole Le Douarin crée le **premier embryon chimère inter-espèce** en transplantant un fragment de moelle épinière de caille à l'endroit où se forment les ailes du

<sup>4</sup> N. Le Douarin, *Des chimères, des clones et des gènes*, Paris, Odile Jacob, 2000

<sup>5</sup> « Hybride », Wikipédia, [17/05/2021].

<sup>6</sup> « Résurrection d'une espèce éteinte », Wikipédia, [17/05/2021].

<sup>7</sup> « Ilia Ivanov », Wikipédia, [19/05/2021].

<sup>8</sup> J-Y. Nau, « La chèvre-brebis de Cambridge. Une prouesse technique des chercheurs anglais », *Le Monde*, 5 mars 1984.



9



poulet. En 1984, l’Institut de physiologie animale de Cambridge donne naissance aux premières chimères chèvre-mouton viables, revêtues d’une mosaïque de poils durs et de laine<sup>9</sup>.

En 2007, trois équipes de biologistes britanniques parviennent à créer des embryons chimères homme-lapin et homme-vache en plaçant le noyau d’une cellule humaine dans l’ovocyte préalablement énucléé de l’animal<sup>10</sup>. Les embryons sont détruits après 14 jours, conformément à la loi.

En 2010, l’équipe d’Hiromitsu Nakauchi fait naître des souris dotées d’un pancréas de rat. Ces animaux vivent une vie presque normale pendant deux ou trois ans. C’est la première équipe à éléver des chimères interespèces.

En 2013, les chercheurs de l’université d’Etat de New-

<sup>9</sup>. J-Y. Nau, *op. cit.*

<sup>10</sup>. J-Y. Nau, « Des équipes britanniques vont créer des embryons mêlant l’humain à l’animal », *Le Monde*, 6 octobre 2006.

York à Buffalo et du *Roswell Park Comprehensive Cancer Center* créent les premiers embryons chimères souris-homme contenant 4% d’ADN humain, qui survivent à 17 jours de maturation embryonnaire<sup>11</sup>.

Ces résultats ravivent les espoirs de **mieux comprendre certaines pathologies humaines** : si on parvient à faire subsister des cellules humaines dans des animaux, une fois contaminées, on peut étudier leur comportement afin de mieux comprendre et traiter la pathologie.

Depuis plusieurs décennies en effet, on introduit des cellules humaines cancéreuses dans des animaux adultes pour observer leur multiplication et la formation des métastases, puis trouver quelles molécules thérapeutiques peuvent être utilisées pour les éliminer. Ce procédé de chimérisation

<sup>11</sup>. G. Ryckmans, « Des scientifiques créent un embryon de souris contenant 4% de cellules humaines, ouvrant une voie à la fabrication d’organes humains », *RTBF*, 25 mai 2020 ; Hu, Li, Jiang, Ren, Yu, Qiu, Stablewski et al., « Transient inhibition of mTOR in human pluripotent stem cells enables robust formation of mouse-human chimeric embryos », *Science Advances*, mai 2020.

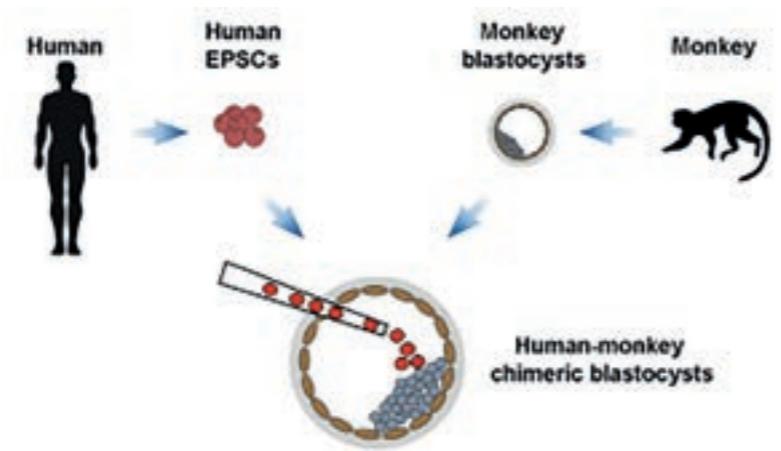
<sup>12</sup>. « Les chimères homme-animal sont une alternative à l’expérimentation humaine », *Le Monde*, 13 janvier 2021.

<sup>13</sup>. Aussi dénommées cellules souches pluripotentes induites.

au stade adulte est également utilisé pour « découvrir comment les cellules souches peuvent réparer les organes lésés dans certaines maladies dégénératives. »<sup>12</sup>

**Il existe deux types de chimères mêlant l’homme à l’animal au stade embryonnaire** : le premier résulte de l’insertion de cellules animales dans un embryon humain et le second, de l’introduction de cellules humaines dans un embryon d’animal. Dans ce deuxième cas de figure, le chercheur introduit généralement entre 5 et 10 cellules souches humaines – qui proviennent soit d’embryons humains conçus *in vitro*, soit de cellules somatiques reprogrammées en cellules souches pluripotentes<sup>13</sup> – dans l’embryon animal qui compte à ce stade une dizaine de cellules souches. Cette intervention à un stade précoce

(blastocyste) vise à permettre aux cellules humaines introduites de participer suffisamment au développement de l'embryon. Les cellules humaines vont alors entrer en compétition avec les cellules animales pour survivre et se multiplier. Elles vont se multiplier et se différencier sans que les deux ADN présents ne se mélangent. Néanmoins, il est possible de trouver différents types de cellules humaines et animales dans un même organe. De plus, les cellules échangeant avec leur environnement de développement, il n'est pas exclu que ces interactions provoquent des mutations dans ces cellules.



Résumé graphique du processus de chimérisation animal-homme<sup>14</sup>

<sup>14</sup> Tan et al., « Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo », *Cell*, 15 avril 2021.

En 2014, l'équipe de l'espagnol Juan Carlos Izpisua Belmonte produit des embryons souris-rat et souris-cochon de 28 jours grâce à une autorisation spéciale d'expérimentation de son université. Cependant, pour parvenir à développer des organes humains dans des animaux – objectif devenu progressivement le plus en vue lorsqu'on parle de chimères –, il faut tenter l'expérience sur

des animaux plus volumineux et dont les fonctions des organes présentent davantage de similitudes avec l'humain. En 2017, l'expérience est conduite sur des embryons homme-porc<sup>15</sup>, mais les cellules humaines contribuent très peu au développement de l'embryon. En février 2018, des chercheurs de l'Université de Stanford créent des embryons chimères mouton-homme<sup>16</sup>. Ils les détruisent au bout de 28 jours, alors qu'il reste moins de 1% de cellules humaines dans ces embryons. L'année 2021 est particulièrement prolifique en expériences chimériques. Le 12 janvier 2021, l'équipe Inserm France publie une étude sur la création de chimères singe-homme dans la revue *Stem Cell Reports*<sup>17</sup>. Les scientifiques observent la capacité chimérique respective des cellules pluripotentes induites de souris et d'homme à coloniser l'embryon de lapin (animal à même distance

évolutionnaire de la souris et de l'homme). Puis, ils s'intéressent à la manière d'améliorer la capacité des cellules humaines à coloniser des milieux plus propices comme l'embryon de singe, qui se situe à moindre distance évolutionnaire. L'étude conclut à une très faible capacité chimérique des cellules humaines, potentiellement améliorable s'il existe une plus grande proximité entre les espèces. Le 15 avril 2021, une équipe chinoise associée à l'équipe de Belmonte annonce avec enthousiasme que la proximité homme-singe ouvrirait la voie à des chimérisations très prometteuses. Les résultats rejoignent ceux des Français. Concrètement, 25 cellules souches humaines ont été implantées par embryon de macaque (132 embryons au total). Seuls trois embryons ont survécu jusqu'à 19 jours. À ce stade, les cellules humaines représentaient 5 à 7% des cellules de l'embryon<sup>18</sup>.

<sup>15</sup> Wu et al., « Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells », *Cell*, vol. 168, n°3, janvier 2017, pp. 473-486.

<sup>16</sup> « Sheep human hybrids chimeras crispr organ transplant health science », *National Geographic*, février 2018.

<sup>17</sup> I. Aksoy e.a., « Apoptosis, G1 Phase Stall, and Premature Differentiation Account for Low Chimeric Competence of Human and Rhesus Monkey Naïve Pluripotent Stem Cells », *Stem Cell Reports*, vol. 16, issue 1, p. 56-74, january 12, 2021.

<sup>18</sup> Belmonte et al., « Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo », *Cell*, 15 avril 2021.

## Les limites techniques de la xénotransplantation

Si aujourd’hui les chimères font l’objet de tant d’attention de la part du monde scientifique mais aussi de l’opinion publique, c’est parce qu’y est associée la promesse de la xénotransplantation.

La xénotransplantation désigne le **transfert de cellules, tissus ou organes d’une espèce à une autre**. Le terme renvoie généralement à la transplantation d’organes en provenance d’un animal (ex : un porc) chez l’être humain.

De nombreux patients bénéficient déjà de **prothèses biologiques** (par opposition aux prothèses mécaniques) **faites de tissu animal**,

notamment les valves cardiaques fabriquées à partir de tissus porcins, bovins ou équins<sup>19</sup>. Cependant, la xénotransplantation d’organes entiers demeure pour l’instant au stade expérimental, sans aucune certitude quant aux chances de réussite. Pour y parvenir, il faudrait que se développe *ab initio* dans l’animal un organe humain parfaitement compatible avec le receveur. Or, la **complexité de la génétique humaine** donne à douter de la possibilité de créer un jour une chimère animal-homme viable. On l’a vu, la faible capacité chimérique des cellules humaines, leur difficulté à participer à la formation des organes et le grand nombre d’embryons avortés laissent douter du caractère réalisable de la xénotransplantation. L’homme s’est en effet fortement éloigné des autres espèces vivantes, et est soumis à de forts risques de rejet en cas de mélange de cellules ou d’organes inter-espèces. Par ailleurs, la difficulté se pose d’assurer le bon



développement des organes humains dans un corps animal, alors qu’ils sont alimentés par un **réseau sanguin animal très différent** de celui de l’homme et au débit beaucoup plus faible. Ces organes seraient-ils capables de répondre aux mêmes fonctions dans un corps humain ? Du côté de l’animal, il existe également un risque que son système immunitaire rejette l’organe humain aux cellules étrangères, limitant par là le bon développement de la chimère. Il conviendra donc aussi de se questionner sur l’opportunité des recherches sur les chimères : « *l’incertitude quant à la réussite de l’expérimentation et le risque élevé de rejet ne sont-ils pas suffisants pour s’y opposer ?* »<sup>20</sup>.

<sup>19</sup>. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, «Surveillances des dispositifs médicaux implantables», 2018.

<sup>20</sup>. E. Sgreccia, *Manuel de Bioéthique. Les fondements et l’éthique biomédicale*, « Le cas de la xénotransplantation », éd. Mame EDIFA, 2004.

## Les risques pour la santé

Mélanger des espèces, en particulier lorsqu'il s'agit de chimères animal-homme, n'est pas sans risques sanitaires sérieux à l'échelle d'une population, voire à l'échelle mondiale. Dans une étude adoptée le 28 juillet 2018 en vue de la révision de la loi de bioéthique, le Conseil d'État français pointe en premier lieu le risque majeur de **susciter une nouvelle zoonose** (infection ou infestation qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa) en créant des embryons chimériques.<sup>21</sup> En effet, les rétrovirus endogènes d'une espèce - qui s'en accommode - peuvent se transmettre à l'autre espèce - non immunisée contre ces virus - par la contamination des cellules de l'organe à transplanter. A cet égard, l'équipe de George

Church à l'université d'Harvard est parvenue à inactiver les séquences ADN codant pour les rétrovirus endogènes porcins, à l'échelle du génome de cochons<sup>22</sup>. Il reste cependant d'autres facteurs chez le porc qui provoquent des rejets de la part du système immunitaire humain et peuvent causer certains dommages chez l'homme. La pandémie du Covid-19 a permis de réaliser l'ampleur que pouvait prendre une contamination virale, et ce malgré le précédent de la grippe H1N1 ou de la vache folle. Les virus contre lesquels l'homme et l'animal ne sont pas immunisés de la même façon peuvent se transmettre rapidement à travers le monde et muter régulièrement dans un contexte d'échanges intensifs et mondialisés.

<sup>21</sup> « Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? », Etude adoptée en Assemblée générale le 28 juillet 2018, *Conseil d'Etat*, p. 186.

<sup>22</sup> C. Deluzarche, « Record : plus de 13.000 modifications CRISPR effectuées dans une seule cellule ! », *Futura Santé*, avril 2019.



## II. LE CADRE JURIDIQUE AUTOUR DES CHIMÈRES



Le réalité scientifique ambivalente des chimères animal-homme pose question par rapport au **statut** que doit leur conférer la loi. En d'autres termes, « *les croisements homme-animal perturbent les catégories juridiques: un animal humanisé est-il toujours soumis au régime des biens ou devient-il une personne?* »<sup>23</sup>. Il est souvent rétorqué qu'il ne s'agit actuellement que de l'introduction de cellules humaines dans l'animal, et non l'inverse. Et ce qui tend à faire basculer les lois dans un sens favorable à ces pratiques, ce sont précisément les promesses thérapeutiques, scientifiques et de xénotransplantation<sup>24</sup> liées aux chimères.

Quant à l'**introduction de cellules animales dans l'embryon humain**, elle fait pour le moment l'objet d'un **rejet unanime** au sein de la communauté scientifique internationale<sup>25</sup>. Il n'est toutefois pas

<sup>23</sup> J.-R. Binet, Fasc. 5 « Présentation générale de la loi relative à la bioéthique », *Juris-Classeur Civil Code – Art. 16 à 16-14*, juin 2012, n° 47 et s.

<sup>24</sup> J.-P. Souilou, « Xénotransplantation, une chimère nous rattrape », *médecine/sciences*, 13, 1997, pp.295-298.

<sup>25</sup> Voy. notamment l'intervention du Prof. Pierre Savatier in

exclu que cette position évolue au cours du temps, sous l'influence de certains pays pionniers en la matière comme le Japon. Les implications seraient d'autant plus importantes si certains pays décident de repousser la limite légale des 14 jours pour la culture d'un embryon humain *in vitro*, dans le sillon des nouvelles lignes directrices de la Société Internationale de Recherche sur les Cellules Souches (ISSCR)<sup>26</sup>.

**En Belgique**, l'article 5.1° de la loi du 6 juillet 2007<sup>27</sup> permet de créer des embryons spécialement pour la recherche. Néanmoins, la loi interdit d'implanter des embryons humains chez les animaux ou de créer des chimères ou des êtres hybrides. Elle interdit également l'implantation d'embryons soumis à des recherches chez les humains, sauf en cas

*Compte-rendu n°24 de la Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique*, 4 septembre 2019.

<sup>26</sup> « La Société Internationale de Recherche sur les Cellules Souches supprime la limite des 14 jours à la recherche sur les embryons humains », *Institut Européen de Bioéthique*, 10 juin 2021, [www.ieb-eib.org](http://www.ieb-eib.org).

<sup>27</sup> Loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes, *M.B.*, 17 juillet 2007.

<sup>28</sup> Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique, Art. L. 2151-6 et 2151-7 du Code de Santé publique.

de recherche en vue d'un objectif thérapeutique (détecter une maladie génétique ou liée au sexe de l'enfant) ou en vue d'une observation qui ne porte pas atteinte à l'intégrité de l'embryon. Ainsi, les chimères sont interdites, dans un sens comme dans l'autre.

**En France**, l'article L2151-2 du Code de Santé publique interdit d'introduire dans un embryon humain des cellules en provenance d'une autre espèce. Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2021, il est **permis, sur base d'une simple déclaration, d'insérer des cellules souches (embryonnaires ou pluripotentes induites) humaines dans un embryon animal et de transférer l'embryon chez la femelle**.<sup>28</sup>

**Au Royaume-Uni**, la loi de 1990 sur la fécondation et l'embryologie humaine (modifiée le 17 mai 2007) rend possible la création de chimères par l'adjonction de cellules humaines aux embryons d'animaux, ainsi que leur implantation dans l'utérus animal, pourvu que l'ADN animal reste prédominant par rapport à l'ADN humain.<sup>29</sup> Cependant, la définition de la "prédominance" humaine n'a pas été établie et reste sujette à l'interprétation des chercheurs<sup>30</sup>. Hormis ce cas de figure, l'embryon chimère ne pourra être implanté et devra systématiquement être détruit après 14 jours (ex : embryon humain comprenant des cellules animales, embryon animal à prédominance d'ADN humaine...).

<sup>29</sup>. Human Fertilisation and Embryology Act, Part I, Section IV.

<sup>30</sup>. A. Regalado, « Human-Animal Chimeras are gestating on US Research Farms », *Technology review*, 6 janvier 2016.

<sup>31</sup>. Loi relative à la protection de l'embryon, 13 décembre 1990.

<sup>32</sup>. « Human-animal mixtures in research », *Deutscher Ethikrat*, 27 septembre 2011.

**En Allemagne**, la loi<sup>31</sup> interdit d'ajouter des cellules animales à l'embryon humain, mais l'inverse est possible. Dans un avis de septembre 2011, le Conseil d'éthique allemand<sup>32</sup> (*Deutscher Ethikrat*) a demandé de modifier la loi sur le bien-être animal et sur la protection de l'embryon pour trouver un équilibre entre les bénéfices médicaux attendus des chimères et le respect du bien-être animal. Il demande d'autre part d'interdire l'ajout de cellules nerveuses humaines dans le cerveau des grands singes, le transfert d'embryons animaux chez l'humain, l'insertion de matériel animal dans les cellules germinales humaines et la création de chimères capables de former des gamètes humains. Les questions posées par cet avis n'ont jusqu'à présent toujours pas fait l'objet d'une législation.



**Aux Etats-Unis**, aucune loi fédérale ne réglemente la question de la création de chimères en partie humaines. Toutefois, en 2005, le Conseil National de la Recherche et l'Institut de Médecine ont recommandé d'imposer des limites à ces recherches. Il s'agit notamment d'interdire l'introduction de cellules souches humaines dans des embryons de primates et la reproduction des chimères homme-animal<sup>33</sup>. En 2015, l'Institut National de la Santé (NIH) a instauré un moratoire sur le financement fédéral des recherches sur les chimères homme-animal, le temps d'examiner les questions éthiques soulevées. En 2021, une enquête a été ouverte dans le but de lever ce moratoire<sup>34</sup>.

<sup>33</sup>. G. Vogel, « Major grant in limbo. NIH revisits ethics of animal-human chimeras », *Science* 350 (October 16), no. 6258: 261–2, 2015, pp. 1-6.

<sup>34</sup>. « Report on human neural organoids, transplants, and chimeras », *Académie nationale américaine des sciences*, 2021.

Depuis 2019, le **Japon** autorise la création d'embryons d'animaux comprenant des cellules humaines, ainsi que leur implantation dans l'utérus animal<sup>35</sup>. Jusqu'en 2019<sup>36</sup>, ces embryons ne pouvaient excéder 14 jours d'existence après fécondation.

## Recommandations internationales<sup>37</sup>

**L'Organisation mondiale de la santé** (OMS) a publié un rapport sur le risque de contamination inter-espèce (zoonose) que contient le chimérisme. Les autorités sanitaires nationales sont ainsi amenées

à se prononcer sur les enjeux de ce risque sanitaire. Dans ce cadre, la *Food and Drug Administration* américaine et plusieurs autorités nationales estiment que pour le moment, les avantages potentiels de la recherche sont suffisants pour justifier une exploration prudente, respectueuse des précautions de sécurité, dans l'attente d'en savoir plus sur le risque sanitaire lié aux chimères<sup>38</sup>.

Au niveau de l'Union européenne, une directive de 1998<sup>39</sup> interdit toute utilisation industrielle et commerciale des embryons humains, mais ne donne pas d'indication en matière de recherche sur les embryons (chimères ou non). Par ailleurs, un projet financé par l'Union européenne doit obéir aux

<sup>35</sup>. L. Besmond de Senneville, « Le Japon ouvre la voie aux embryons chimères », *La Croix*, 2 août 2019.

<sup>36</sup>. S. Bécherel, « Le Japon autorise la création d'embryons humains-animaux pour permettre la production d'organes dans l'animal », *France inter*, 1<sup>er</sup> août 2019.

<sup>37</sup>. « Projet de loi relatif à la bioéthique – chapitre II article 17 », *Sénat français*, 8 juin 2021.

<sup>38</sup>. JA. Fishman, L. Scobie, Y. Takeuchi, « Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation », *Xenotransplantation*, 2012, n°19, pp. 72–81.

<sup>39</sup>. Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

lois du pays dans lequel est menée la recherche<sup>40</sup>. Si la Commission européenne s'interdit de financer des recherches impliquant la destruction d'embryons à proprement parler et l'isolement de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires humaines, elle autorise néanmoins le financement de projets qui utilisent les cellules-souches embryonnaires humaines issues de ces procédés. Il pourrait donc s'agir d'un projet de recherche impliquant l'insertion de ces cellules dans des embryons d'animaux<sup>41</sup>.

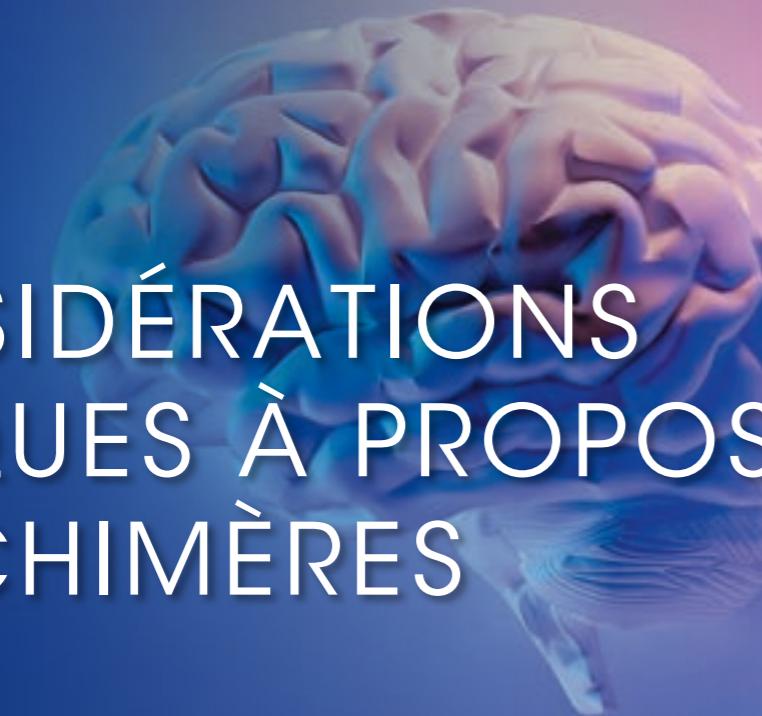
**La Société Internationale pour la Recherche sur les Cellules souches** (ISSCR)<sup>42</sup> recommande quant à elle d'interdire le transfert d'un embryon chimère chez l'humain ou le singe, de même que les recherches impliquant la reproduction des chimères ou la formation de gamètes humains.

<sup>40</sup>. « Horizon 2020 », programme-cadre de l'UE pour le financement de la recherche et de l'innovation.

<sup>41</sup>. « La Commission européenne et la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines », *Institut Européen de Bioéthique*, Flash Expert, novembre 2021.

<sup>42</sup>. « Guidelines on Chimeras », ISSCR, 2021.





### III. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES À PROPOS DES CHIMÈRES

#### L'importance d'une réflexion éthique

Pour le chercheur Frank Yates<sup>43</sup>, trois points essentiels appellent à réglementer rapidement la question des chimères. Tout d'abord, les enjeux éthiques des chimères et les nombreuses inconnues sur lesquelles reposent les recherches risquent d'amener une **complexification du débat si le législateur tarde trop à légiférer**. Il est en effet difficile d'interdire a posteriori des pratiques qui ont déjà ouvertement lieu dans certains pays et qui font l'objet de publications internationales. Deuxièmement, il faut résoudre la question de la **destinée des chimères animal-homme qui passeront le cap de la naissance** avant que cela ne se produise, afin d'établir un statut moral et juridique clair pour ces êtres. Enfin, légiférer, c'est

aussi prendre en compte la « *sensibilité du public à ces sujets* », ses inquiétudes. Pour le chercheur, « une **délibération publique** est essentielle ».

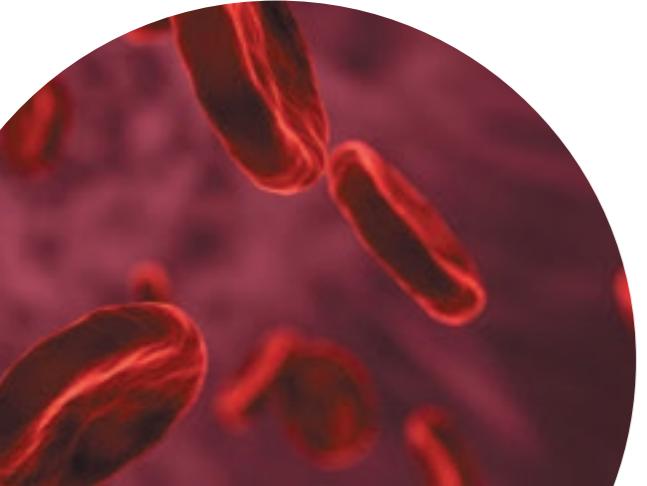
Respecter le **principe de précaution** ne semble pas superflu dans le cadre des recherches sur les chimères. Ce principe « *vise à permettre aux décideurs de prendre des mesures de protection lorsque les preuves scientifiques relatives à un danger pour l'environnement ou la santé humaine sont incertaines et que les enjeux sont importants* »<sup>44</sup>. Ainsi, ce principe est complémentaire au **principe de proportionnalité** de Herméren<sup>45</sup> qui énonce qu'une recherche ne peut être menée qu'à condition de respecter :

**A. L'importance de l'objectif** : l'objectif visé doit être important pour la science et/ou la société.

<sup>43</sup>. F. Rosier, « De premiers embryons chimériques homme-singe ont été créés », *Le Monde*, 18 avril 2021.

<sup>44</sup>. « Le principe de précaution : définitions, applications et gouvernance », *Service de recherche du Parlement européen*, 2015.

<sup>45</sup>. G. Herméren, « The principle of proportionality revisited: interpretations and applications », *Med. Health Care. Philos.*, 2012, n°15, pp. 373–82.



**B. La pertinence des moyens** : les moyens doivent permettre d'atteindre l'objectif.

**C. L'option la plus favorable** : il n'existe pas de moyen moins controversé ou moins risqué pour atteindre l'objectif.

**D. La non-excessivité** : les moyens utilisés ne doivent pas être excessifs (ressources utilisées, coûts d'opportunité, coût pour la société) par rapport au but recherché.

Pour répondre aux justes interrogations éthiques, un collectif de chercheurs avançait dans *Le Monde*<sup>46</sup>, que les chimères étaient indispensables pour d'une part, **mieux connaître les mécanismes du développement embryonnaire** (dans le but **d'améliorer les techniques de procréation médicalement assistée**) et d'autre part, pour **avancer dans le traitement des cancers et des maladies dégénératives** (ex : Parkinson). A plus long terme, les chimères pourraient servir à la production de greffons. La chimère constituerait une alternative à l'expérimentation sur l'homme, plus fiable que les animaux, pour tester l'efficacité des traitements thérapeutiques et leurs effets secondaires. Ces chercheurs estiment que les bénéfices scientifiques et médicaux attendus sont supérieurs aux risques encourus<sup>47</sup>.

<sup>46.</sup> « Les chimères homme-animal sont une alternative à l'expérimentation humaine », *Le Monde*, 10 mars 2021, p. 33.

<sup>47.</sup> J-Y. Nau, « Des équipes britanniques vont créer des embryons mêlant l'humain à l'animal », *Le Monde*, 6 octobre 2006.

Les comités d'éthique se sont multipliés ces dernières années. Les équipes travaillant sur les chimères ont pour certaines créé leur propre comité d'éthique pour résoudre les questions morales que suscitent leurs recherches. On peut toutefois s'interroger sur la véritable indépendance de ces organisations hébergées par les mêmes centres de recherche et comprenant des chercheurs directement impliqués dans ces travaux. Les scientifiques tempèrent souvent les remous que soulèvent leurs recherches sur les chimères en rétorquant que la production d'organes humains dans l'animal est à ce stade un « *scénario qui relève de la science-fiction* »<sup>48</sup>. Cela justifierait de ne pas encore réglementer strictement les recherches. Ainsi, la réflexion collective se heurte à des réponses factuelles aux interrogations éthiques, telles que « *très peu de cellules humaines pénètrent dans le corps de l'animal, de sorte qu'ils ne développent*

<sup>48.</sup> F. Rosier, « De premiers embryons chimériques homme-singe ont été créés », *Le Monde*, 18 avril 2021.

<sup>49.</sup> « Que sont les "chimères homme-animal" et comment le Japon est-il devenu le premier pays à permettre aux scientifiques de les éléver ? », *BBC News*, 12 août 2019.

aucune caractéristique humaine »<sup>49</sup>. Et si la réponse est conforme à l'état actuel de la recherche, elle évite de **s'interroger plus fondamentalement sur l'éthique des évolutions à venir**.

Bien que le nombre d'équipes scientifiques travaillant sur les chimères reste limité pour le moment, il s'agit de chercheurs à la reconnaissance internationale, attachés aux plus grandes universités mondiales et publiant leurs résultats dans des revues réputées. Il en ressort que, même si des questions éthiques demeurent, ces recherches très coûteuses trouvent les financements nécessaires. Dans ce contexte, la discussion éthique est limitée, les législateurs soumis au rythme des scientifiques et d'une certaine manière, la bioéthique semble emboîter le pas de la science plutôt que de participer à son orientation.

# Est-il digne de l'homme d'infliger ce traitement à l'animal ?

28

La question peut surprendre mais mérite d'être posée : est-il acceptable d'élever des animaux dans l'unique but de prélever leurs organes, pour ainsi pallier le manque d'organes humains ? Plus fondamentalement, faut-il **revoir la « cause finale de l'animal**, l'adapter aux conditions de la xénotransplantation<sup>50</sup> et envisager ces animaux de laboratoire comme de véritables « réservoirs d'organes » ? « *Envisager les animaux comme des corps conduit souvent à les traiter comme des machines* », prévient le philosophe Pascal Ide<sup>51</sup>.

Pour Aristote, tout être vivant naît avec une finalité, est signifiant, car rien n'est fait en vain dans la

<sup>50</sup> Aristote, *L'Histoire des animaux*, -343 av. J.C.

<sup>51</sup> P. Ide, « L'homme et l'animal, une altérité corporelle significative », in *L'humain et la personne*, dir. F-X Putallaz et B. N. Schumacher, Cerf, Paris, 2008.

nature. Produire expressément des **créatures dépourvues de leur propre équilibre naturel**, n'est-ce pas traiter ces êtres vivants de façon indigne ? Il faut savoir que les chimères produites ont une espérance de vie réduite comparée à leur homologue animal. En effet, leur création *in vitro* tend à réduire la qualité des embryons et à compromettre leur survie. Elles sont plus exposées au risque de développer des maladies du fait des problèmes de compatibilité des deux organismes qu'elles abritent.

Comment dès lors penser ces expérimentations au regard des **lois de plus en plus nombreuses réglementant le bien-être animal** ? Ces expériences n'entraînent-elles vraiment aucune souffrance inutile pour les animaux ? Combien de « ratés » autorise-t-on au nom de résultats encore si peu probants ? La pénurie d'organes pour la transplantation, associée au potentiel lucratif

de la xénotransplantation et au développement biologique rapide des organes chez les animaux pourrait aboutir à un élevage tout aussi intensif que celui lié à la production de viande aujourd'hui.

## De alternatives valides et plus acceptables

Il est difficile de considérer les organes de chimères comme une vraie alternative aux greffons humains. En effet, ils sont pour le moment irréalisables et rien n'assure qu'ils seront un jour compatibles avec l'humain et de qualité suffisante. A cela s'ajoutent les barrières sociales et culturelles : les patients accepteront-ils de se faire greffer un organe entier de provenance animale ?

Plusieurs alternatives, à la fois plus simples et plus sûres, existent depuis des années pour pallier la



29



30

pénurie d'organes. En premier lieu, il y a le don d'organes entre humains. Au niveau médical, il est le plus adapté grâce à une compatibilité d'espèce optimale entre le donneur et le receveur. Au niveau social, il repose sur la solidarité humaine. Le *don d'organe de personne à personne* a toute son importance du point de vue de la dignité humaine : tant celle du donneur que celle du receveur. A travers son don, le donneur reconnaît la souffrance du receveur<sup>52</sup>. **Le don est gratuit, désintéressé, généreux, consenti**, d'autant plus quand la personne le fait de son vivant. C'est un don de soi plus qu'un don de quelque chose, qui participe à tisser un lien social comme ne peut le faire la chimère. Il s'agit dès lors de mettre en place des politiques publiques plus incitatives en faveur du don d'organes, afin de répondre au besoin de greffons<sup>53</sup>.

<sup>52</sup> A. De Broca, *Comment penser l'homme?*, éd. De l'Atelier, Paris, 2009.

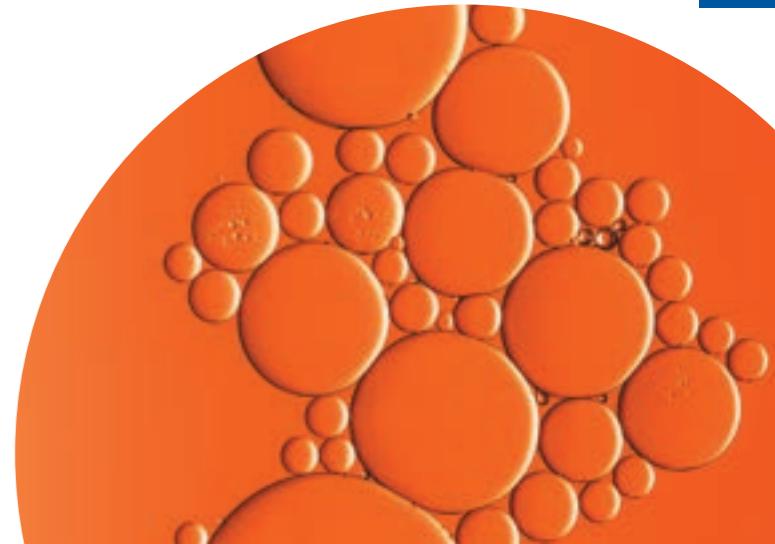
<sup>53</sup> « *Le don d'organes, donner pour sauver* », Dossier de l'Institut Européen de Bioéthique, [www.ieb-eib.org](http://www.ieb-eib.org), 2007.

Une autre alternative depuis longtemps envisagée est la production d'organes de synthèse ou de prothèses. Ces organes mécaniques de métal et de plastique (ex : prothèse externe de la vessie) sont en voie de développement. Ils sont « bio-imprimés »<sup>54</sup> par une imprimante 3D, rapidement et à moindre coût. C'est le cas notamment de certaines parties du cœur, du rein, du foie, de la vessie et des structures vasculaires. De la même manière, des dispositifs de dialyse et d'oxygénation portables ont été créés pour répondre aux besoins médicaux en absence de dons d'organes, et permettent aux patients d'acquérir une vie plus autonome. Si de tels objets ne sont pas le fruit d'une relation de don, du moins ne sont-ils pas issus de l'instrumentalisation d'un animal à qui l'on aurait retiré un organe nécessaire à sa survie.

<sup>54</sup> « *Impression d'organes* », Wikipédia, 15 juin 2021.

Au vu de ces alternatives, on peut se demander si le motif principal pour la création de chimères est réellement de trouver une solution à la pénurie d'organes. Certaines études semblent en effet se centrer avant tout sur la capacité de chimérisation de l'homme et de l'animal. Or, jusqu'où la curiosité scientifique peut-elle légitimement s'aventurer ? N'y aurait-il pas là une volonté de repousser les limites de la nature en nourrissant le fantasme d'une chimérisation totale entre l'homme et l'animal ?

31



# Est-il digne de l'homme d'être mélangé à l'animal ?

32

La création de chimères pour la xénotransplantation invite également à penser les risques d'introduire des organes animaux chez l'homme. N'y a-t-il pas là un risque d'altération de la personnalité de l'homme ?<sup>55</sup> Contrairement à ce que peut laisser penser une vision mécaniste de l'homme, celui-ci est bien plus qu'un assemblage de pièces remplaçables.

Au-delà de la production d'organes, le spectre des chimères soulève nécessairement la question de la dignité humaine. Il nous pousse à définir et à délimiter ce qu'est l'être humain, une question

<sup>55.</sup> E. Sgreccia, *Manuel de Bioéthique. Les fondements et l'éthique biomédicale*, « Le cas de la xénotransplantation », éd. Mame EDIFA, 2004.

<sup>56.</sup> B. Mathieu, *La Bioéthique*, éd. Dalloz, coll. « Connaissance du droit », 2009, p. 41.

<sup>57.</sup> A. Leroi-Gourhan, *Le Geste et la parole*, « Technique et langage », Paris, Albin Michel, 1965, p. 165.

<sup>58.</sup> P. Ide, *op.cit.*

à laquelle ne peut répondre la seule lecture du génome humain. Même s'il y consent, l'homme ne peut porter atteinte à sa dignité intrinsèque<sup>56</sup>. Ainsi, il est moralement obligé vis-à-vis de cette humanité et n'en dispose pas arbitrairement, par exemple pour vendre ou supprimer son être. Alors que des courants comme la *deep ecology* tendent à banaliser la frontière entre l'homme et l'animal, il est important de rappeler que « *l'homme n'est pas un singe amélioré, il est devenu autre chose, une autre espèce* »<sup>57</sup>. La distinction homme-animal est un invariant anthropologique universel jamais démenti jusque-là, qui réside dans la spécificité de l'homme et non simplement dans ses attributs physiques et psychiques. Selon le philosophe Pascal Ide, l'altérité homme-animal ne peut être considérée comme similaire à celle entre deux espèces animales<sup>58</sup>.

Le fait d'insérer des cellules animales dans l'embryon humain reste peut-être, pour le moment, généralement rejeté. Il est pourtant urgent de se pencher sur cette question afin d'anticiper la prévention voire les réactions à de telles expérimentations.

## Risque de brouillage entre les espèces

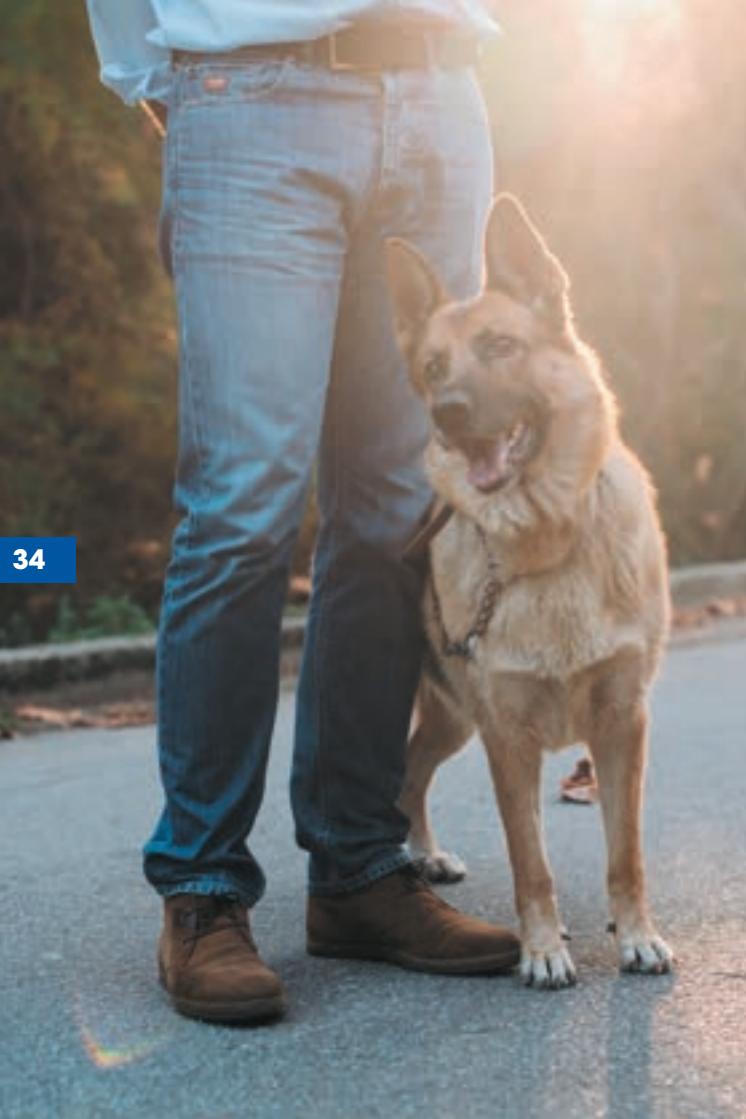
Quand est-ce que la chimère devient problématique sur le plan éthique ? A partir du moment où le nombre de cellules humaines devient supérieur à celui des cellules animales ? Dès qu'elle développe des caractéristiques humaines et « s'humanise » ? Jusqu'où peut-on aller dans la mixité homme-animal ? La création de chimères ne serait pas tant problématique si

<sup>59.</sup> DA. Jones, in « Chimères homme-animal : la fin d'une frontière ? », *France culture*, 12 mai 2021.

<sup>60.</sup> P. Savatier, in « Chimères homme-animal : la fin d'une frontière ? », *France culture*, 12 mai 2021.

elle était exempte de toute ambiguïté sur le statut à donner à ses produits. En particulier au stade précoce auquel ils sont créés, on fabrique des êtres au statut moral incertain dont on ne sait pas s'ils accèdent à une dignité humaine (si c'est le cas il serait alors immoral de les manipuler et de les détruire). Ainsi, dans cette forte confusion morale, il semble que « *la science nécessite des frontières éthiques claires si c'est pour maintenir la confiance publique et une frontière morale essentielle est entre l'humain et le non-humain* »<sup>59</sup>. Le biologiste français Pierre Savatier (Inserm) présente quant à lui trois lignes rouges à ne pas dépasser : « *les cellules humaines ne doivent pas contribuer à former un cerveau animal, des gamètes, ou une apparence humaine* »<sup>60</sup>.

33



## Le risque de représentation humaine chez l'animal

Il s'agit de toute apparence ou caractéristiques externes humaines trompeuses ou ambiguës qui pourraient entraîner une confusion entre l'animal et l'humain. La représentation humaine ne se limite pas seulement à l'apparence, mais aussi à des attributs spécifiques comme le langage. Notre intuition morale tend à être influencée par les attributs identitaires ; c'est ce qu'on appelle la « classification ontologique intuitive »<sup>61</sup>. Ainsi, si l'introduction de cellules humaines dans l'embryon animal amène à lui prêter des caractéristiques physiques d'apparence humaine, cela rendrait la frontière homme-animal poreuse et questionnerait la spécificité de l'espèce humaine. Le principe de

représentation est toutefois limité et il faudrait le penser conjointement au principe de proportion. En effet, on peut imaginer une majorité de cellules humaines présentes chez l'animal sans que celles-ci n'agissent sur son apparence ; on obtiendrait ainsi une chimère presque humaine, qu'on prendrait de manière illusoire pour un animal. Pour Elio Sgreccia<sup>62</sup>, il ne faut pas que l'acquisition de qualités animales ou humaines altère le génie humain ou entre en contradiction avec les spécificités de l'être humain dans l'hybridisme. Tant qu'il s'agit d'adoindre des cellules animales aux organes exécutifs (*rein, foie*), ayant une fonction instrumentale et non spécifique à l'espèce humaine, le problème ne se pose pas. Toutefois, certains organes dépassent la simple fonction exécutive, commandent des parties du corps, voire présentent des formes d'intelligence. C'est

le cas notamment des organes possédant des cellules neurales comme le cerveau (100 milliards de neurones), l'intestin (500 millions) et le cœur (40 000)<sup>63</sup>.

## La production de gamètes humains

Devrions-nous autoriser la colonisation de toutes les parties du corps par les cellules humaines ? L'introduction de cellules germinales humaines dans l'embryon animal, sans autre précaution, est particulièrement problématique dans la mesure où elle pourrait mener à la formation de gamètes exclusivement humains aptes à la reproduction. Personne ne souhaite prendre le risque de faire naître à partir d'un animal une filiation trompeuse et indéterminée. La stérilisation est envisagée contre ce risque.

<sup>61</sup> MH. Haber, B. Benham, « Reframing the ethical issues in part-human animal research: the unbearable ontology of inexorable moral confusion », *The American Journal of Bioethics*, vol. 12, n°9, 2012, pp.17-25.

<sup>62</sup> E. Sgreccia, *Manuel de Bioéthique. Les fondements et l'éthique biomédicale*, « Le chimérisme génétique », éd. Mame EDIFA, 2004.

<sup>63</sup> « Neurones », *Wikipédia*, [19/05/2021].

## Le risque de conscience

En cas de migration de cellules humaines vers le cerveau animal en développement, il existe un risque de perturbation du comportement et des capacités mentales de l'animal, car son système nerveux n'est pas encore totalement constitué<sup>64</sup>. Toutefois, certains scientifiques assurent déjà la nécessité de chimères contenant des cellules neurales humaines pour soigner des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson)<sup>65</sup>.

Les cellules de la chimère se répartissent de manière inégale dans son corps et les chercheurs ont parfois des difficultés à déterminer le degré de colonisation par les cellules humaines<sup>66</sup>. Pour Estrella Nunez, biologiste collaborateur du projet

chinois, vice-chancelier de UCAM, il ne faut pas franchir la ligne rouge des 14 jours de l'embryon chimère, qui correspond à la formation du système nerveux central.

Le problème est actuellement limité par le manque de compétitivité des cellules humaines dans la chimère. Pour certains scientifiques, la question éthique des cellules neurales « *n'est pas prématûrée, mais infondée* », car les cellules neurales s'autodétruirraient pendant leur migration vers le cerveau<sup>67</sup>. Néanmoins, on peut se demander si les cellules humaines ne seraient pas plus compétitives que les cellules animales au niveau du cerveau au vu de leur complexité et de leur quantité. Les chercheurs avancent la mise en place de ciseaux génétiques pour

pallier ce problème : ils peuvent ainsi désactiver la différenciation en cellules neurales, ou activer les gènes « suicides » de la division neurale ou le gène *MIXL1* qui contraint les cellules à devenir de la graisse viscérale.



<sup>64</sup>. « Report on human neural organoids, transplants, and chimeras », *Académie nationale américaine des sciences*, 2021.

<sup>65</sup>. S. Porsdam Mann, R. Sun, G. Hermerén, « A framework for the ethical assessment of chimeric animal research involving human neural tissue », *BMC Med Ethics*, 2019 Jan 25;20(1):10.

<sup>66</sup>. J. Aznar, « Problèmes éthiques dans la production de chimères humaines et singes dans les enquêtes d'Izpisua », *Observatoire de bioéthique à l'Institut des sciences de la vie à l'Université catholique de Valence*, 2021.

<sup>67</sup>. E. Nunez, in S. Porsdam Mann e.a., *op. cit.* Cet article pose les fondements pour un encadrement de l'usage des cellules neurales des chimères dont l'usage sera, d'après ces chercheurs, indispensable à l'avenir.



# CONCLUSION



Les problèmes éthiques que posent les chimères ne résident sans doute pas tant dans les objectifs thérapeutiques visés (mieux comprendre certaines maladies, améliorer des traitements, produire des organes...) que dans les moyens d'y parvenir et les risques encourus.

Si certains États ont pris les devants en définissant un cadre pour l'expérimentation sur les chimères, ils restent trop peu nombreux. De plus, ces mesures ne sont ni alignées entre les différents pays – favorisant par là une délocalisation des projets de recherche vers les pays dotés des juridictions les plus permissives – ni assez précises. On en arrive par conséquent à des limites personnelles et très relatives que se fixent les chercheurs quant au degré de chimérisme qu'ils s'autorisent à atteindre.

Le génie humain a développé de nombreuses alternatives plus respectueuses de la dignité humaine pour pallier le manque de greffons, si telle est toutefois la raison principale de ces

expérimentations. Parmi ces solutions, mentionnons le fait d'encourager le don altruiste de greffons entre êtres humains, la création d'organes de synthèse, la confection de prothèses. Si elles sont relativement peu exploitées actuellement, les promesses de l'impression biomédicale par imprimante 3D et la sollicitation systématique des familles en cas de potentiel donneur permettraient de répondre déjà plus favorablement à la demande. Quant aux espoirs de mieux comprendre certaines maladies humaines ou le développement de l'embryon humain à travers les chimères, une mise en balance des risques et bénéfices au niveau éthique – notamment la protection de l'embryon humain – et sanitaire est absolument nécessaire, de même que l'interdiction de mélanger certains types de cellules qui participent à ce qui fait l'identité humaine.



*Des idées qui font vivre*

[www.ieb-eib.org/fr](http://www.ieb-eib.org/fr)