

# Un avis pour encadrer la recherche sur les modèles d'embryon

BIOLOGIE - L'Agence de la biomédecine propose une limite de vingt-huit jours de culture in vitro des embryoides, issus de cellules souches

Le 6 septembre, la revue *Nature* publiait une étude marquant une nouvelle avancée dans la fabrication in vitro de modèles d'embryons humains. Ceux-ci pourraient permettre de lever nombre d'inconnues sur les premières phases de notre développement en s'affranchissant pour partie du poids éthique pesant sur l'étude de vrais embryons. L'équipe de Jacob Hanna (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israël), l'une des plus en pointe dans ce domaine, décrit avoir pu cultiver jusqu'au stade treize-quatorze jours un cocktail de cellules souches embryonnaires humaines. Plongées dans le milieu adéquat, celles-ci se sont spontanément multipliées pour former une entité cellulaire dont la croissance imite celle d'un véritable embryon, mais aussi des tissus destinés à favoriser son implantation dans un utérus – opération qui n'a bien sûr pas été conduite.

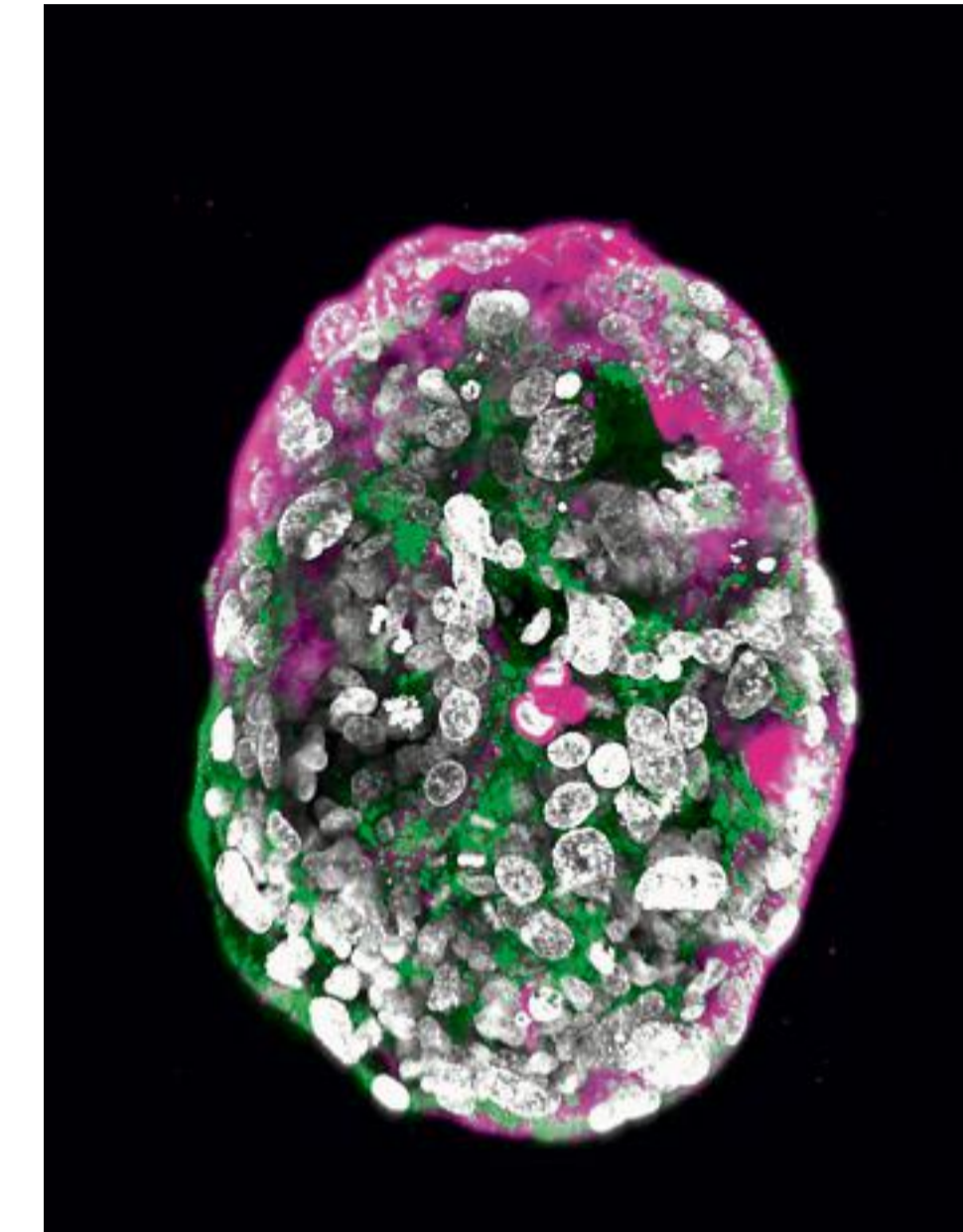
Cette nouvelle publication illustre les progrès rapides dans la mise au point de modèles d'embryons humains, ou embryoides, susceptibles de se substituer dans des projets de recherche aux embryons issus de fécondations in vitro, et ne faisant plus l'objet d'un « projet parental ». Ces embryoides sont capables de se développer jusqu'à des stades de plus en plus avancés de l'organogénèse, c'est-à-dire la formation de structures différenciées permettant le développement de l'embryon. Pour accompagner ces percées successives et guider les équipes françaises impliquées dans ces travaux, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a rendu public mercredi 11 octobre un avis sur ces modèles d'embryons, dont les caractéristiques se rapprochent de plus en plus de celles de véritables embryons humains.

## « Implantation in vivo proscrite »

Rappelons que ces derniers ne peuvent être cultivés en laboratoire à des fins de recherche au-delà de quatorze jours – une limite instaurée par la loi de bioéthique du 2 août 2021. Cette même loi a posé que certaines recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) ou les cellules souches pluripotentes induites (iPS), qui peuvent conduire à la formation d'embryoides, étaient soumises à déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine, laquelle doit obligatoirement solliciter son conseil d'orientation pour avis.

C'est ce qui s'est passé début 2023, lorsque l'équipe de Laurent David (université de Nantes) a interrogé l'agence sur un projet de culture, à partir de cellules iPS, de blastoïdes. Ceux-ci sont des modèles d'embryon et d'annexes (futur placenta et sac vitellin), nécessaires à l'implantation dans l'utérus. « J'avais posé la question de la limite de temps, par souci de transparence », indique Laurent David. *Nous ne voulons pas que soient menées des recherches de type bébés Crispr*, où la société est mise devant le fait accompli. Il fait référence à la naissance en Chine, fin 2018, de jumeaux dont le patrimoine génétique avait été modifié en secret.

« Nous avons donné un accord jusqu'à quatorze jours pour ces blastoïdes, puis nous nous sommes autosaisis pour approfondir les recommandations, dans l'avis qui vient d'être publié », indique Jean-François Guérin, président du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine et rédacteur de cet avis. Le texte propose « d'autoriser les recher-



Modèle d'embryon cultivé en laboratoire, correspondant à douze ou treize jours de développement d'un embryon humain. WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE, REHOVOT, ISRAËL

ches sur des embryoides intégrés, notamment les plus complets (e.g. blastoïdes), jusqu'à un stade de développement équivalent au vingt-huitième jour du développement de l'embryon, avec arrêt de l'expérimentation au-delà de ce stade.

« Il y a une sorte de boîte noire entre le quatorzième jour et le début du deuxième mois de développement embryonnaire », rappelle Jean-François Guérin. « Il n'est pas justifié de cultiver ces modèles au-delà de vingt-huit jours, car (...) ils dérivent par rapport au développement physiologique et perdent donc leur pertinence et leur utilité scientifique et médicale », lit-on dans l'avis. Au-delà de ce premier mois, des modèles d'organes (organoïdes) pourraient se substituer aux embryoides « selon le principe de subsidiarité, qui impose de choisir les moyens strictement nécessaires pour atteindre les objectifs poursuivis ».

Enfin, « les embryoides humains doivent être utilisés exclusivement pour des objectifs de recherche scientifique », insiste l'avis. Leur implantation in vivo doit demeurer proscrite, en conformité avec les recommandations de l'ISSCR. L'International Society for Stem Cell Research est une société savante qui devrait réactualiser prochainement ces recommandations émises en 2021.

« Elles étaient incomplètes », estime Nicolas Rivron, un des pionniers de l'étude des embryoides, qui a été sollicité comme conseiller scientifique par l'Agence de la biomédecine. Il se réjouit de l'initiative de celle-ci : « Cela montre que les scientifiques prennent les devants pour développer un cadre éthique. » Il s'est aussi investi dans une réflexion collective qui a abouti à la publication en août dans *Cell* d'un article proposant un cadre éthique pour l'embryologie humaine.

L'une des propositions concerne la définition de points de bascule qui conduiraient à considérer les embryoides comme des embryons. L'un d'eux serait la capacité d'embryoides animaux, implantés dans des espèces de plus en plus semblables à la nôtre, à former des fœtus allant jusqu'à terme, viables et fertiles.

On en est encore loin de pouvoir confondre la copie et l'original. « Aucun modèle d'embryon n'a été capable de former un organisme », rappelle Nicolas Rivron. Ils deviennent désorganisés après quelques jours, et donc inutiles pour les sciences et la médecine. Alfonso Martinez Arias (université Pompeu Fabra, Barcelone), qui a cosigné l'article de *Cell* avec Nicolas Rivron, salue l'avis de l'Agence de la biomédecine, « le meilleur texte que j'ai lu sur le sujet ». Lui-même a développé des gastruloïdes, des embryoides « non intégrés », privés de ce qui formerait la tête et le placenta. « S'il est probable que le cap des vingt et un jours soit atteint assez rapidement, la semaine suivante sera difficile », estime-t-il.

## Modèles intégrés ou organoïdes ?

Pour sa part, Jacob Hanna – dont l'objectif ultime serait de produire des tissus à des fins de médecine régénérative – estime prématurée l'idée d'imposer une durée maximale de culture des embryoides. « C'est très limitant de n'aller que jusqu'à vingt-huit jours », dit-il. *Je pense que nous devons atteindre la fin des stades d'organogénèse à cinquante jours. Cela nous donnera infiniment plus d'informations critiques.*

« Jacob est assez isolé sur ses positions », note Nicolas Rivron. Pour étudier l'organogénèse, les organoïdes offrent une alternative éthiquement moins chargée, et potentiellement plus précise sur le plan scientifique. « Passé le stade des premières scientifiques et des records de durée, il va y avoir une compétition entre les modèles intégrés et les organoïdes pour voir lesquels sont les meilleurs », prédit Laurent David. « C'est un champ de recherche qui se développe à une vitesse incroyable », note le neurobiologiste Hervé Chneiweiss, qui préside le comité d'éthique de l'Inserm. Il participe à *Hybrida*, une initiative de la Commission européenne visant à proposer début 2024 un guide de bonnes pratiques pour les chercheurs de l'UE souhaitant financer des travaux sur les organoïdes et les embryoides. Il salue l'« avis équilibré de l'Agence de la biomédecine, qui apportera de la sécurité aux chercheurs engagés dans ces travaux ».

Même si peu d'équipes sont encore concernées, « les embryoides ouvrent des fenêtres incroyables sur le plan médical », estime Nicolas Rivron. Il cite les problèmes d'infertilité, de perte de grossesse, mais aussi la médecine préventive. « Comprendre notre développement précoce peut avoir un impact énorme », insiste-t-il. *On sait par exemple qu'il y a une corrélation très forte entre le développement du placenta et celui du cœur.*

L'avis de l'Agence de la biomédecine n'a pas force de loi. Il faudra que la politique s'en empare. Mais pour Nicolas Rivron, il n'est peut-être pas urgent de le faire, pour éviter de figer les choses. « Un cadre est là, on va pouvoir retourner à la paille, pour progresser pas à pas. » ■

HERVÉ MORIN

# Une tempête solaire vieille de 14 300 ans trahie par des arbres

GÉOPHYSIQUE - En étudiant des pins sylvestres préhistoriques avec du carbone 14, des chercheurs ont retrouvé les traces d'une éruption solaire

Les arbres tiennent la chronique du passé. Et les chercheurs peuvent la lire de deux manières. La première, connue sous le nom de « dendrochronologie », consiste à compter et à étudier les cernes, ces anneaux de bois qui se forment chaque année à la périphérie de l'arbre. On peut ainsi admirer, dans la galerie de botanique du Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, la coupe d'un séquoia géant vieux de quelque deux mille ans, sur laquelle des étiquettes remontent le temps jusqu'à la naissance du Christ. La seconde façon de parcourir le passé à travers le bois s'appuie sur le carbone 14 présent dans chaque anneau. C'est en combinant les deux méthodes sur des restes d'arbres très anciens qu'une équipe franco-britannique vient de faire une étonnante

découverte, publiée le 9 octobre dans la revue *Philosophical Transactions of the Royal Society A* : une exceptionnelle tempête solaire, indétectée jusqu' alors, s'est produite il y a 14 300 ans.

Pour comprendre le lien entre des souches terrestres plurimillénaires et les coups de sang de notre étoile, située à 150 millions de kilomètres, il faut se plonger dans le carbone 14. Cet isotope radioactif du carbone est présent de manière à peu près stable dans l'atmosphère : en effet, sa désintégration progressive (qui explique pourquoi on ne peut s'en servir pour dater les objets archéologiques au-delà de 55 000 ans) est en permanence compensée par la formation de nouveaux atomes, grâce aux rayons cosmiques qui atteignent la Terre constamment. Au terme d'une cascade de réactions,

des atomes d'azote voient un neutron prendre la place d'un proton dans leur noyau, ce qui les transforme en atomes de carbone 14.

## Des pins subfossiles

Voilà pour le quotidien du <sup>14</sup>C, comme l'écrivent les spécialistes de la physique atomique. Il arrive cependant que le Soleil entre dans la danse. Lors d'une de ses bouffées – éruption, éjection de masse coronale –, des myriades de particules électriquement chargées sont propulsées dans l'espace. En atteignant la Terre, elles forment dans l'atmosphère un surplus de carbone 14. Et si la quantité de matière éjectée est colossale, il se peut que ce <sup>14</sup>C surnuméraire soit si abondant qu'on le détecte dans le bois. Un phénomène mis en évidence en 2012 par la chercheuse nipponne Fusa Miyake, qui,

en étudiant des cèdres japonais, a découvert un pic de carbone 14 pour l'année 774, attribué à un événement solaire.

L'histoire se répète aujourd'hui, mais avec des pins sylvestres incomparablement plus vieux, puisqu'ils sont même qualifiés d'« arbres subfossiles ». Comme le précise Edouard Bard, professeur au Collège de France et premier auteur de l'étude parue dans *Philosophical Transactions of the Royal Society A* : « On les appelle "sub-fossiles" parce que, sans être de la roche, ils ont commencé une petite transformation. » Pour l'étude, le Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement, où officie Edouard Bard, s'est appuyé sur la collecte de ces souches, que mène depuis un quart de siècle, dans le sud des Alpes, entre Grenoble et

Sisteron, l'Institut méditerranéen de biodiversité et d'écologie marine et continentale. Enfouis dans d'épaisses alluvions du Drouzet, une rivière locale, 172 arbres subfossiles ont été étudiés.

Une surprise de taille attendait les chercheurs dans les cernes de deux de ces pins préhistoriques : à en croire le carbone 14, « l'intérieur des arbres était plus récent que l'extérieur, qui est pourtant le plus jeune. On avait une progression de l'âge inversée », souligne Edouard Bard. Il ne s'agissait bien sûr que d'une illusion : ayant absorbé une quantité plus importante de <sup>14</sup>C pendant quelque temps, à cause d'une importante éruption solaire, des cernes internes semblaient plus jeunes qu'ils ne l'étaient en réalité. Les chercheurs ont confirmé ce résultat dans un carottage de glace

effectué au Groenland, qui contenait pour la même époque reculée un pic de béryllium 10, isotope qui se forme lui aussi sous l'effet d'un bombardement de particules venues du cosmos.

Il y a près de quinze millénaires, le Soleil a donc fait des siennes : « La production de carbone 14 a été au moins cinq fois plus élevée que d'habitude », explique Edouard Bard. Si pareille tempête solaire se produisait de nos jours, elle abattrait nos réseaux électriques et grillerait l'électronique des satellites en orbite autour de la Terre. Il y a 14 300 ans, hormis d'incroyables aurores polaires, nos lointains ancêtres ne se sont sans doute aperçus de rien. Aujourd'hui, un tel événement bouleverserait nos vies, devenues si vulnérables aux colères de notre étoile. ■

PIERRE BARTHÉLÉMY