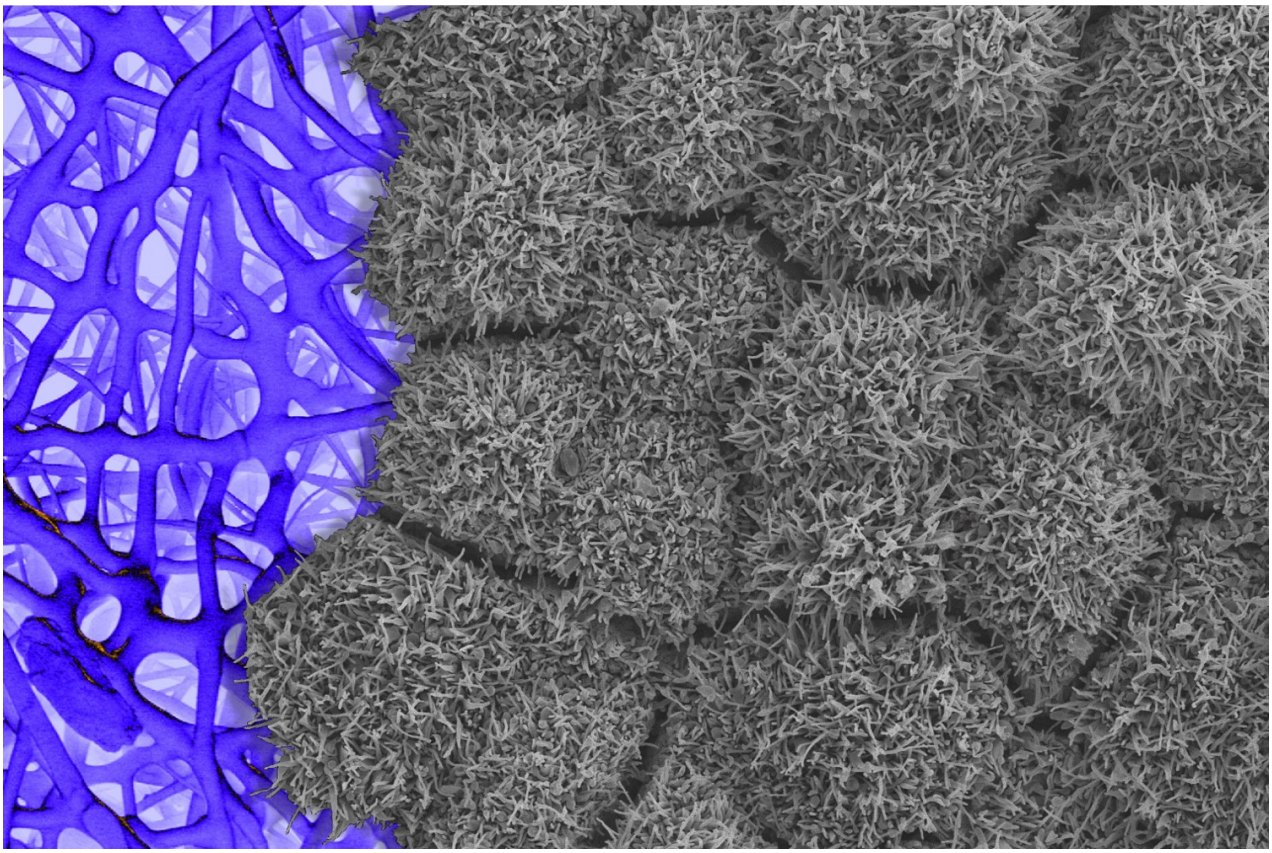
Veille citoyenne d'information sur les OGM et les semences

Bioéthique : qu’est-ce qui se cache derrière les cellules iPS ?

Par Zoé JACQUINOT et Olivier Leduc, OGM Dangers

Publié le 10/02/2020, modifié le 09/03/2026



L’expression « *cellules souches pluripotentes induites* » (ou cellules iPS) désigne des cellules reprogrammées pour pouvoir se différencier en tout type de cellules. Les perspectives d’une médecine régénérative liées à ces modifications sont mises en avant. Mais cette innovation comporte aussi des risques sanitaires et éthiques.

Au début de la vie, les cellules qui constituent l’embryon sont totipotentes, c’est-à-dire qu’elles peuvent, potentiellement, donner tout type de cellules (neurone, muscle…). On les appelle cellules souches et on dit aussi qu’elles sont pluripotentes car elles peuvent se différencier pour constituer une pluralité de types de cellules.

Qu’est-ce qu’une cellule iPS ?

Est-ce que des cellules différenciées d’un organe quelconque pourraient « *revenir en arrière* » (se dédifférencier) et redonner des cellules pluripotentes comme les cellules souches ? Quelles en seraient les applications hormis celle, évidente, de régénérer un organe perdu ?
Développées à partir de 2006, les cellules souches pluripotentes induites (iPS pour *induced Pluripotent Stem cells*) étaient de simples cellules somatiques, donc différenciées (cellules de la peau, d’un nerf, d’un muscle, etc.) génétiquement modifiées par l’insertion de séquences génétiques afin de les rendre pluripotentes. C’est ce qu’on appelle la « *dé-différenciation* » ou la « *déprogrammation* » initiée par le Professeur Yamanaka [1]. De telles cellules ont alors la capacité, selon les conditions de culture *in vitro* utilisées, de se transformer en d’autres sortes de cellules spécialisées. C’est ce qu’on appelle la spécialisation ou reprogrammation.

Cellule iPS : une mise au point compliquée

Comme avec toutes les techniques *in vitro* de modification génétique, les chercheurs ont rapidement observé des effets hors-cible. Ils ont aussi vu apparaître diverses mutations et épimutations liées aux « *techniques connexes* » lors de ces modifications génétiques car plusieurs des gènes insérés au début (comme le gène c-Myc) étaient oncogènes (ils augmentaient le risque de cancer). De nombreux travaux ont donc été initiés pour que la dé-différenciation de cellules somatiques en cellules pluripotentes puisse se faire autrement et réduise ces effets non intentionnels. Actuellement, trois principaux moyens de dé-différenciation sont utilisés pour y parvenir :
• grâce à des insertions de gènes (utilisant comme vecteurs des rétrovirus ou lentivirus) comme l’a fait Yamanaka en premier. Après, on peut soit laisser les transgènes, soit tenter de les retirer (par les systèmes avec recombinase CreLoxP ou piggyBac mais qui laissent aussi des traces dans le génome) ;
• grâce à des méthodes d’ADN non intégratif dans le génome des chromosomes. Comme vecteurs, on utilise soit des virus à ADN (adénovirus AAV) qui étaient supposés ne pas insérer leur ADN dans l’ADN chromosomique de la cellule, mais dont on vient très récemment de découvrir des insertions non intentionnelles dans le génome [2], soit des virus à ARN sans rétro-transcription vers l’ADN de la cellule (virus de Sendaï) ou bien encore de simples plasmides (ADN en boucle). Ces derniers vecteurs et leur cargaison sont censés rester dans le cytoplasme de la cellule (mais pas dans le noyau). Les plasmides peuvent parfois s’insérer par rétrotranscriptions dans le génome chromosomique ou persister comme épisomes (ADN libres non chromosomiques du noyau) dans les noyaux ;
• grâce à l’utilisation d’ARN modifiés [3] (une technique utilisée pour les plantes nouveaux OGM), de protéines recombinantes [4] (d’efficacité très faible) ou de produits chimiques (acide valproïque [5]) sans apport intentionnel d’ADN. Ces substances préparées à l’extérieur de la cellule ne sont pas censées faire d’intégration dans le génome chromosomique. On dit qu’elles aussi sont non intégratives et l’absence de vecteur est supposé éviter toute insertion non intentionnelle d’ADN dans le génome. Quand elles fonctionnent, ces méthodes modifient le fonctionnement de gènes généralement par des modifications épigénétiques ou simulent son fonctionnement en injectant la protéine qui avait été synthétisée pendant la phase embryonnaire.

Pour chaque technique, le patrimoine génétique est modifié

Pour résumer, les premières méthodes modifient le génome chromosomique, les deuxièmes modifient l’ARN ou l’ADN non chromosomique alors que les troisièmes modifient les protéines présentes pour simuler la réactivation des gènes qui assurent la pluripotence. Dans tous les cas, le

« *patrimoine génétique* » tel qu'il est transmis aux cellules filles est modifié puisque les fonctions de la cellule le sont, que ce soit l'ADN, l'ARN ou les protéines qui sont modifiées. On peut donc bien dire dans tous les cas que de telles cellules iPS ont un « *matériel génétique [qui] a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle* » (directive 2001/18). Elles sont bien génétiquement modifiées, même si elles ne donnent pas un OGM puisqu'elles ne forment pas un organisme. Des industriels (comme Thermo Fisher) commercialisant des kits de modification cellulaire soutiennent que leurs cellules iPS ne font pas appel à des transgènes, ce qui ne dit pas pas qu'elles ne sont pas GM !

Rappelons de plus que même pour les kits commerciaux de certaines méthodes, on oublie de préciser qu'aucun matériel d'origine biologique (ADN, ARN ou protéine purifiée) n'est exempt d'ADN contaminant [6]. Donc dire qu'on injecte telle ou telle protéine « *sans ajout d'ADN extérieur* » est faux car il faut l'entendre comme « *sans ajout INTENTIONNEL d'ADN étranger* ».
De plus, le gène c-Myc utilisé pour induire la pluripotence est connu pour son oncogénicité, mais il continue de faire partie de kits de modifications de cellules en iPS vendu par plusieurs commerçants, dont la société Thermo Fisher [7]. Ce gène c-Myc sert à augmenter la prolifération (dont le caractère illimité et incontrôlé s'appelle un cancer et c'est ce qui explique qu'il soit oncogène).

On doit aussi noter que l'efficacité des méthodes non intégratives est au mieux de 0,01 %, ce qui montre que l'interprétation mécaniste par ses promoteurs est trompeuse. Il ne suffit pas de mettre un produit pour dédifférencier n'importe quelle cellule.
Les méthodes non intégratives sont censées réduire les insertions mutagènes et le *silencing* (quand un gène est neutralisé par l'insertion, fût-ce à distance, d'une séquence dans le génome) ou les insertions multiples, mais elles ne sont pas exemptes d'insertions non intentionnelles. De toute façon, elles modifient l'épigénome, partie du patrimoine « *génétique* » transmissible.

On dit aussi qu'on a « *réactivé les gènes associés à la pluripotence* » [8] pour dire qu'elles sont dédifférenciées. Ensuite, les cellules sont respécialisées (ou différenciées) dans plusieurs cellules d'un autre type comme des cellules nerveuses, musculaires ou… des gamètes.

Vers des recherches sur la production de gamètes

Le rapporteur cite un expert affirmant qu'il est « *possible ou presque de produire des gamètes, des ovules et des spermatozoïdes à partir des iPS* » en ajoutant que « *si la création d'embryons [humains] est interdite, les étapes antérieures ne le sont pas* » [9]. Il est donc possible scientifiquement, et il va être autorisé légalement, de fabriquer des gamètes humains grâce à des cellules iPS humaines obtenues à partir de cellules somatiques.
Le rapport avance des promesses de médecine régénérative qui permettraient de reconstituer un membre ou un organe perdu ou malade. Il est aussi avancé que de telles cellules éviteront, par leur capacité à générer un organe, de recourir à des embryons humains qu'on détruit et réduire le recours aux greffes de donneurs en nombre notoirement insuffisant.

Quels enjeux éthiques ?

Plusieurs dérives liées à l'utilisation de cette technique peuvent être identifiées. La plus importante est que la transformation de cellules iPS en gamète facilite l'accès à des ovules par milliers quand on n'en a que quelques-uns actuellement par stimulation ovarienne. Cela facilitera la réalisation de fécondations *in vitro* massives pour une femme et donc de diagnostics préimplantatoires (DPI) sur un grand nombre d'embryons. Déjà, l'agence de biomédecine dit sur son site que 246 « *indications de maladies génétiques* » sont dépistées lors d'un DPI [10]. Jacques Testart dénonce ici un risque

d’eugénisme très fort si un encadrement suffisant n’est pas mis en place.

Par ailleurs, et de façon plus extrême, si on croit les promesses des promoteurs de cette technique, les chercheurs pourraient donc prélever des cellules sur une femme (par exemple), les modifier pour avoir des cellules iPS puis les différencier en spermatozoïde. Grâce à ses ovules naturels, cette femme aurait alors la possibilité de se reproduire avec elle-même ! Pour le cas d’un homme, il faudrait une mère porteuse en plus. Cas extrême qui poserait de nombreux problèmes et risques scientifiques et éthiques mais pourtant accessible matériellement et qui créera une demande et donc une offre scientifique. C’est classique dans une économie de la promesse qui s’accommode très bien d’une société du spectacle. La Science y est-elle neutre ?

Quel est le mode de validation ?

Dans le projet de loi bioéthique tel qu’adopté par l’Assemblée nationale [11], l’article 15 dispose que « *les protocoles de recherche [sur des cellules iPS] ayant pour objet la différenciation de ces cellules en gamètes [...] sont soumis à déclaration auprès de l’Agence de la biomédecine préalablement à leur mise en œuvre* ». Il ne sera donc plus nécessaire de déposer une demande pour faire de telles expériences, mais il suffira de le déclarer à l’Agence. Il en est de même de « *l’agrégation de ces cellules avec des cellules précurseurs de tissus extra-embryonnaires ou leur insertion dans un embryon animal dans le but de son transfert chez la femelle* », c’est-à-dire des animaux chimères auxquels *Inf’OGM* a déjà consacré un article [12].
Cette nouvelle loi de bioéthique permet donc que ces recherches ne soient plus soumises qu’à une déclaration préalable et non une demande préalable. Les recherches seront donc toujours autorisées par défaut. Le message à l’attention des chercheurs est fort en faveur d’une disruption.

Passage des expérimentations sur embryons de 7 jours à 14 jours, voire 21 jours

L’étude d’impact de la loi Bioéthique dit que « *les techniques de culture d’embryons* in vitro *ne permettaient pas [jusqu’à maintenant] de dépasser la limite de sept jours de développement. Mais la situation a évolué en 2016 puisque deux équipes de recherche [ont développé des techniques] permettant de cultiver des embryons* in vitro *jusqu’à treize jours* » [13]. Dit autrement, la limite « *éthique* » des sept jours maximum d’expérimentation peut changer dès que matériellement la science est capable de dépasser ce délai.
M. Touraine (rapporteur de la loi) confirme que « *l’allongement de 7 à 14 jours de la durée maximale de culture est motivé par la possibilité ainsi offerte de comprendre le développement des modèles cellulaires issus de la deuxième semaine de développement* » puisqu’elle est techniquement accessible. Ne dit-il pas déjà que « *l’interdit portant sur la création d’embryons transgéniques devrait pouvoir être levé compte tenu de l’évolution des techniques* » ?

Lors de l’examen en commission spéciale au Sénat, la commission a proposé la possibilité, à titre dérogatoire, de poursuivre jusqu’à 21 jours le développement *in vitro* d’embryons (article 14) « *dans le cadre de protocoles de recherche spécifiquement dédiés à l’étude des mécanismes de développement embryonnaire au stade de la gastrulation* ». Le Sénat a validé cette modification.

La loi de bioéthique va donc légaliser de faire des cellules humaines génétiquement modifiées (iPS) pour permettre la production de gamètes en grand nombre. De tels gamètes rendront possible un Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) sur la base de critères portant sur des « *maladies génétiques* » comme l’albinisme … qui n’est pas une maladie génétique. Plusieurs personnes dénoncent la pente eugéniste de ce projet de loi de "*bioéthique*". *Inf’OGM* vous en informera.

[1] Shinya Yamanaka est à l'origine de cette technique, ce qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 2012.

[2] Hanlon, K.S. et *al.* "High levels of AAV vector integration into CRISPR-induced DNA breaks". *Nature Communications*, 10(1), (2019) 4439.

[3] Warren L. et *al.* "Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA", *Cell Stem Cell* (2010) vol. 7, no. 5 : 618–630

[4] Brault J. *Vers la modélisation physiopathologique de la granulomatose septique chronique pour de nouvelles approches thérapeutiques. Développement de la culture des cellules souches pluripotentes induites issues de fibroblastes de patients*. Thèse 2013. 144p.

[5] Huangfu D et *al.*, "Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2". *Nat Biotechnol* (2008) 26 : 1269-1275

[6] Bertheau, Y. "New Breeding Techniques : Detection and Identification of the Techniques and Derived Products". In *Encyclopedia of Food Chemistry, Reference Module in Food Science*, R.H. Stadler, ed. Elsevier (2019) pp 320-336.

[7] https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A16517#/A16517

[8] https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_souche_pluripotente_induite : cette expression est trompeuse car des gènes sont insérés afin de modifier les fonctions de la cellule. Le mot « *réactivation* » évite de dire la modification génétique.

[9] Rapport de J.-L. Touraine sur la loi de bioéthique devant l'Assemblée nationale.

[10] Rapport du rapporteur p. 172. L'une de ces « *maladies génétiques* » est l'albinisme qui devient donc un critère pour un refus d'embryon. *Cf.* Bilan annuel 2017 de l'Agence française de biomédecine. En 2015, un donneur de sperme qui avait un tel gène a été signalé à la banque de sperme danoise et « *la banque de sperme située au Danemark a bloqué toutes les paillettes de ce donneur et une information a été envoyée à toutes les cliniques et personnes concernées* ». https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/newsletter_amp_vigilance_fevrier2015.pdf

[11] http://www.assemblee-nationale.fr/15/ta/ta0343.asp

[12] Zoé JACQUINOT, « Bioéthique : des animaux chimères producteurs d'organes humains », *Inf'OGM*, 10 janvier 2020

[13] *Étude d'impact*.

Adresse de cet article : https://infogm.org/bioethique-quest-ce-qui-se-cache-derriere-les-cellules-ips/