

LES BÉBÉS « À-TROIS-PARENTS »

La presse s'est récemment fait écho de cette nouvelle prouesse biomédicale permettant la naissance d'un enfant après le transfert du « noyau » d'un ovule dans un autre.

Objectif ? Permettre à une femme porteuse d'une maladie mitochondriale sévère de transmettre à l'enfant conçu ses gènes, sans prendre toutefois le risque de lui transmettre en même temps la maladie qui l'accable. Quelques mois après la naissance d'un premier bébé du genre, le succès semble total. Mais des questions sanitaires et éthiques restent toutefois sans réponse.

Cette « première médicale », aboutissement de méthodes déjà anciennes, est le fait d'une équipe new-yorkaise qui a toutefois préféré agir hors-frontière, en l'occurrence à Mexico¹. Faute de législation, cette technique a aussi été employée en Ukraine en vue d'améliorer les techniques de fécondation in vitro. Le parlement anglais l'a autorisée dans sa législation le 3 février 2015. A l'heure où le Conseil de l'Europe réfléchit à une recommandation sur « Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains », une réflexion tant médicale qu'éthique s'impose.

A. LES MALADIES MITOCHONDRIALES

Les mitochondries, ces petits organites qui sont présents dans le cytoplasme de toutes nos cellules, constituent autant de sources nécessaires d'énergie. Celle-ci est fournie sous la forme d'adénosine-5-triphosphate (ATP) pour permettre les réactions métaboliques de la cellule-hôte. Ces mêmes organites sont accessoirement aussi sources de radicaux oxygène libres (ROS, pour l'acronyme anglais) dont il est souvent question dans la presse « santé » et dont on sait qu'ils sont potentiellement toxiques².

Les mitochondries, qui sont presque exclusivement apportées par l'ovule lors de la fécondation, ne peuvent donc être que d'origine maternelle, les quelques dizaines d'éléments liés au spermatozoïde fécondant étant rapidement dégradés³ (voir l'encadré en fin de document pour expliquer cette dégradation de l'ADN contenu dans les mitochondries du spermatozoïde.)

On le sait désormais, ces indispensables petites « usines à énergie cellulaire », sont les lointaines descendantes d'un microbe qui s'est invité dans un

organisme monocellulaire il y a deux milliards d'années. En toute logique, elles disposent de leur propre génome. Avec le temps, toutefois, elles en ont cédé la plus grande partie au noyau de la cellule-hôte. Elles en ont conservé une partie - soit 16 569 paires de bases, pour 37 gènes sur un seul chromosome⁴ - qui leur permet d'assurer leur production.

Il n'y a normalement pas de conflit entre les deux génomes - celui du noyau de la cellule et celui de la mitochondrie - qui apparaissent davantage complémentaires qu'antinomiques; c'est heureux pour notre fonctionnement puisque l'ATP produit fournit 90% de l'énergie nécessaire à nos cellules. Il existe toutefois une différence fondamentale entre les deux matériels héréditaires: celui de la mitochondrie évolue, par mutation spontanée, au moins deux fois plus rapidement que celui du noyau. Et, bien entendu, certaines de ces mutations peuvent être défavorables, et mener à des pathologies.

On en a même recensé plus de 400 à ce jour. En raison de l'implication principale des gènes mitochondriaux dans ce qu'on appelle la chaîne respiratoire (la succession des réactions qui mènent à la production d'ATP), ce sont surtout les processus très consommateurs d'énergie qui se trouvent pénalisés en cas de mutation défavorable. D'où le registre des maladies mitochondriales qui concernent aussi bien les cellules neurales que rénales, celles du cœur et du tractus gastro-intestinal ainsi, bien entendu que les organes des sens ; la vue et l'ouïe étant concernées en premier lieu.

Le vieillissement n'arrange évidemment rien et,

si les mitochondries mutantes peuvent fonctionner en surrégime au cours des premières années et masquer pendant un temps une pathologie, elles n'y arrivent plus ensuite, laissant libre cours à la déficience qui, dans les cas les plus dramatiques, mène à une issue fatale.

Pour graves qu'elles puissent être parfois, ces maladies sont toutefois à géométrie variable, en raison de ce que les spécialistes appellent l'hétéroplasmie. Dans les tissus d'un organe, l'anomalie peut en effet n'affecter qu'une partie des cellules, voire une partie des mitochondries dans les cellules, ce qui peut donc en réduire d'autant l'import-

B. LES TENTATIVES DE CONTOURNEMENT DU PROBLÈME : L'ENFANT AVEC 3 ADN

Vouloir corriger les anomalies de l'ADN mitochondrial dès la conception n'est pas neuf. Des outils de la science – encore réservés aujourd'hui à la recherche⁵ – permettent de corriger un ADN déficient. Mais ils demeurent d'utilisation illusoire dans le cas de l'ADN mitochondrial.

La technique de « l'enfant à trois ADN » vise à empêcher que les mitochondries « défaillantes » de la mère soient transmises à son enfant. Cela ne change rien pour celle chez qui le diagnostic de maladie a été établi, mais au moins peut-on permettre qu'elle connaisse une descendance dénuée de cette pathologie. C'est tout l'objet du transfert de noyau évoqué, qui a mené à la naissance de ce premier enfant dit « à-trois-parents ».

Historique des différentes techniques

1. Par aspiration du cytoplasme

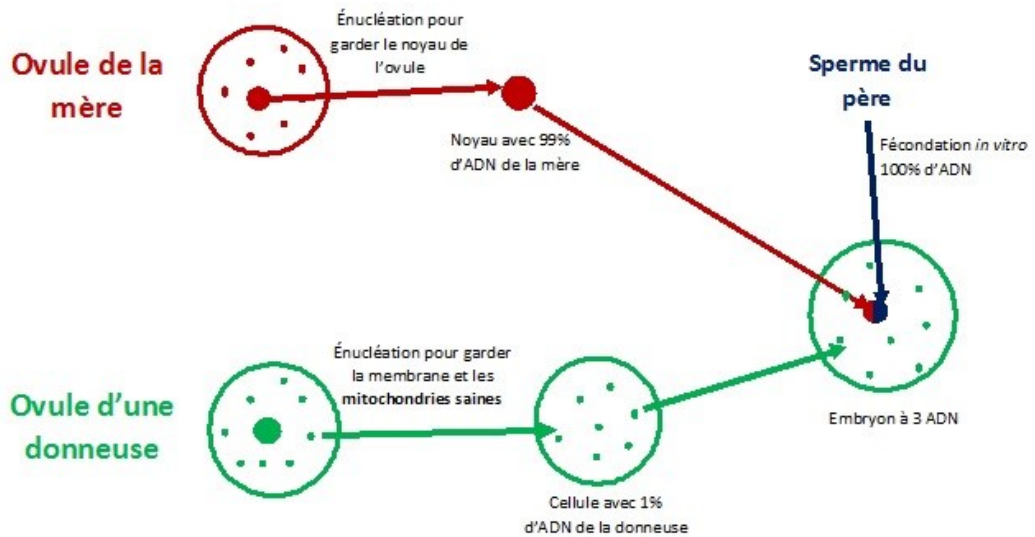
Les premières tentatives, dues à l'équipe américaine de Jacques Cohen ont consisté, il y a une vingtaine d'années déjà, à aspirer une partie du cytoplasme d'un ovule doté des mitochondries mutantes et à le remplacer par un volume équivalent de cytoplasme prélevé dans un ovule sain de donneuse. On procédait ensuite à une fécondation in vitro. Le procédé était simple, un peu artisanal,

mais forcément partiel, puisqu'on laissait ensuite cohabiter deux lignées mitochondriales différentes et probablement concurrentes. Mais des succès ont été recensés.

2. Par transfert du noyau

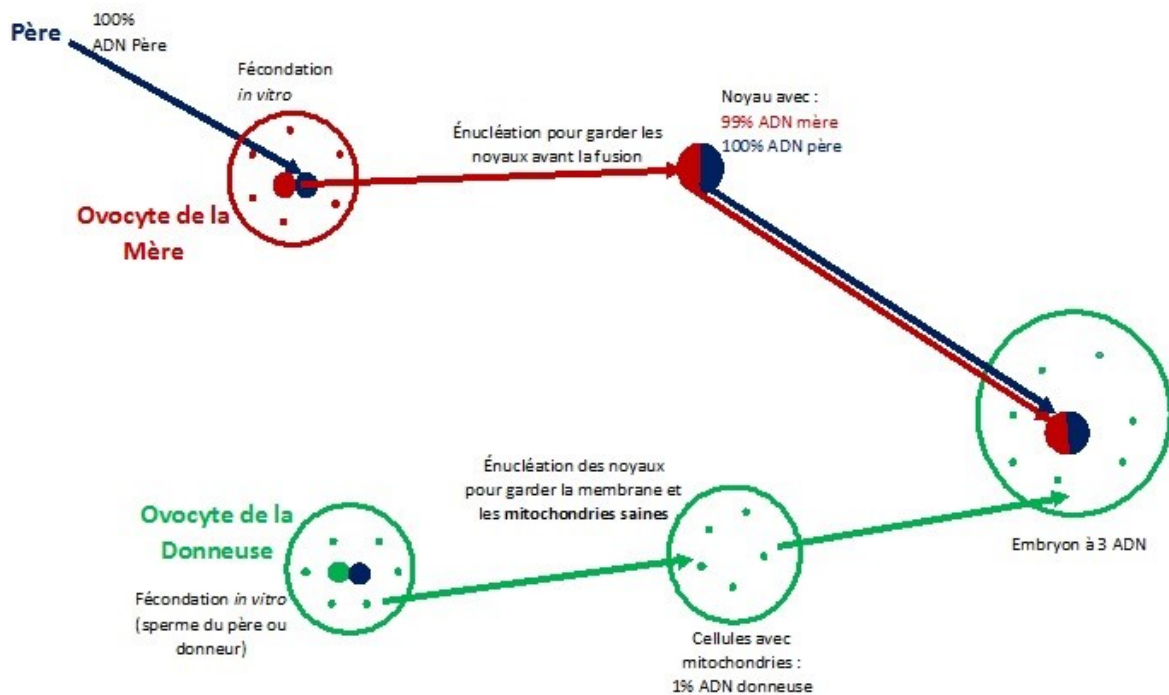
La technique utilisée par l'équipe du docteur Zhang à Mexico consiste à ne prélever de l'ovule de la malade que le seul matériel nucléaire et à le transférer dans un ovule - préalablement énucléé - de donneuse saine. Dans ce cas, les mitochondries de l'ovule « recombinaison » sont normalement dénuées de la mutation défavorable.

Le problème est que, dans un ovule à maturité, le matériel nucléaire n'est pas contenu dans un noyau circonscrit par une membrane, mais est sous la forme du fuseau de seconde division méiotique, portant les chromosomes. Le contour de l'ensemble est plus flou, ce qui rend son transfert plus difficile et *a priori* potentiellement plus aléatoire aussi, donc davantage porteur de risques pour l'enfant à naître. Ce contour assez flou du noyau explique aussi que lors de son transfert, une quantité de mitochondries malades peut néanmoins être transférée avec le noyau et se multiplier au sein des cellules de l'enfant.



Une alternative existe déjà toutefois pour minimiser ce risque. Elle consiste, à la faveur d'une technique de fécondation *in vitro* – préalable toujours obligé, même en cas de parents fertiles – à autoriser la rencontre entre le spermatozoïde et l'ovule, puis à prélever après une vingtaine d'heures, les deux pronucléi du père et de la mère (c'est-à-dire le noyau de l'ovule et celui du spermatozoïde) juste

avant qu'ils ne fusionnent. Il reste à les transférer dans le stade équivalent de l'ovule d'une donneuse (juste avant le stade du zygote), dont on a bien entendu enlevé les propres pronucléi. On a donc, in fine, un cytoplasme ne contenant en principe plus que des mitochondries saines, et deux noyaux qui sont ceux des gamètes du couple demandeur.



Ce qui paraît simple à évoquer repose tout de même, on l'aura constaté, sur un certain nombre de prérequis techniques et éthiques qui nécessitent une prise en considération préalable.

Il faut en effet réunir les éléments suivants :

- disposer d'ovules d'une donneuse, prélevés au moment où ils atteignent leur maturité optimale
- féconder ces ovules avec le sperme du conjoint ou d'un donneur
- effectuer une fécondation in vitro chez le couple demandeur où la mutation de l'ADN mitochondrial a été diagnostiquée
- s'assurer que les deux cycles sont parfaitement synchrones pour que les stades coïncident (ovule dont le noyau – ou pronucléi – n'est pas encore fusionné avec le noyau du spermatozoïde)

- réussir l'énucléation des ovules de la donneuse sans briser les membranes
- prélever dans le même temps les pronucléi au sein des ovules du couple demandeur et les transférer sans rupture dans les précédents
- faire en sorte que la suite des étapes reprenne : que les deux pronoyaux fusionnent et que les embryons formés poursuivent leur vie autonome.

Cette technique impose aussi que plusieurs ovules soient traités simultanément, afin d'accroître les chances de succès. Si la femme atteinte de la maladie mitochondriale a un état qui permet de soutenir la grossesse, il n'y a pas d'intervention d'une mère porteuse. L'enfant à naître sera donc porté par celle qui lui a transmis les gènes principaux.

C. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Chercher à empêcher qu'une maladie mitochondriale - surtout si elle est sévère et a fortiori létale à terme – n'affecte un enfant à venir est une disposition qui ne souffre a priori pas la critique, bien au contraire.

Le choix de mise en œuvre de cette technique spécifique pose néanmoins un certain nombre de questions tant quant à son efficacité que quant aux risques sanitaires encourus. Le principe de précaution impose que l'on démontre l'innocuité d'une nouvelle technique, ou que du moins, l'on s'assure que le risque potentiellement encouru du fait des « manipulations » réalisées, ne soit pas supérieur à celui qui est lié à la transmission de la maladie que l'on veut éviter.

1. Quant à la capacité de la méthode à éviter la maladie

Actuellement, il est impossible d'assurer que cette technique évitera totalement la transmission de la maladie à l'enfant. Lors du meeting annuel de "l'American Society for Reproductive Medicine"⁶,

qui s'est tenu le 19 octobre 2016 à Salt Lake City, le Dr Zhang, à l'origine du « premier bébé génétiquement modifié » a révélé qu'il ignorait si cet enfant était en bonne santé, car une quantité non négligeable de mitochondries défectueuses a été transmise dans la première cellule embryonnaire, et se retrouve donc présente dans chaque cellule du petit garçon (entre 2,36 et 9,23 %)⁷. Il affirme également que si à 7 mois, le petit garçon est en bonne santé, son suivi reste crucial. Ce suivi sera nécessaire tous les 3 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de trois ans. Ensuite chaque année jusqu'à ses 18 ans, et à cet âge, sa fonction de fécondité devra être évaluée.

En effet, en dépit d'un rodage technique préalable mené chez l'animal, tout n'est pas acquis. On a notamment remarqué à l'occasion de tests menés in vitro sur des cellules souches (et donc pas sur des ovules) que près de 2% de mitochondries malades prélevées pouvaient, après quelques temps de culture, s'être multipliées jusqu'à donner plus de 50% des mitochondries présentes⁵.

Le couple demandeur qui a recours à cette technique devra assumer lui-même et au nom de l'enfant à venir, le poids de ce suivi et le risque que la santé de l'enfant ne soit pas garantie. Si grande est la souffrance de ces couples de décider de ne pas concevoir un enfant par crainte de lui transmettre une maladie, leur permettre d'avoir un enfant biologique « à tout prix », ne peut autoriser à faire peser des risques non contrôlés sur l'enfant. La souffrance des couples dans cette situation doit être entendue et accompagnée. Une information et une réflexion éthique et juridique sont à développer avec chacun, qui pourrait par exemple se concrétiser par une procédure d'adoption facilitée.

2. Quant aux risques encourus par l'enfant

Outre le risque principal que la maladie mitochondriale de la maman soit tout de même transmise à l'enfant, la technique du « bébé à trois ADN » fait courir à l'enfant des risques physiques importants du fait des diverses manipulations (risque de rupture des membranes lors de l'énucléation, risque que le processus de fusion ne reprenne pas suite aux diverses manipulations,...)

Il faut aussi tenir compte d'une probabilité de risques physiques encore inconnus, imprévisibles ou collatéraux suite à la manipulation à un stade si précoce. Le fait que les conséquences de la manipulation ne puissent être vérifiées que sur l'enfant déjà né met à mal le principe de précaution et expose l'enfant et ses parents à une inquiétude et des interrogations permanentes quant à l'avenir de sa santé et de sa fécondité.

Il devra aussi porter de lourds questionnements psychologiques. L'appellation « d'enfant à trois parents » témoigne d'une histoire de conception difficile à porter. Il est vrai que seuls 37 gènes, qui codent pour un ensemble de réactions ciblées dans la production d'énergie, lui seront transmis de la part d'une donneuse extérieure au couple demandeur. Tandis que les 22.000 gènes additionnels lui seront légués par les parents demandeurs et détermineront l'essentiel de ses caractères. Néanmoins ces 37 gènes sont suffisamment déterminants pour justifier le recours à cette technique. Les maladies dues

à une défaillance de ces gènes induisent comme déjà mentionné plus haut, des problèmes au niveau des cellules neurales, rénales, celles du cœur, du tractus gastro intestinal, des organes des sens, principalement la vue et l'ouïe. L'enfant devra aussi porter le fait que pour que sa conception soit possible, l'ovule fécondé d'une donneuse a été énucléé pour qu'il puisse bénéficier de sa membrane.

3. Cette technique ne soigne personne

Il demeure enfin que ce qui est mis en œuvre ne concerne que la santé du seul futur enfant, pour autant qu'il ne développe pas la maladie lui aussi, ce qui est louable, mais fait l'économie du traitement de fond de la malade. La future mère – si la démarche est couronnée de succès – reste une personne malade dont la pathologie risque le plus souvent d'être évolutive. Cette technique ne guérit pas l'enfant, mais, au prix de manipulations périlleuses, crée puis sélectionne un zygote qui sera peut-être dépourvu de la maladie.

4. Un risque de transmission d'anomalies aux générations futures

L'ADN mitochondrial étant transmis par les filles, une petite fille née suite à cette technique présenterait donc le risque de transmettre les éventuelles anomalies induites lors de la manipulation à toutes les générations ultérieures. Le rapport du 3 février 2016 de l'Académie Nationale des sciences aux Etats-Unis⁸ (IOM) suggérait de limiter les essais de remplacement mitochondrial aux seuls embryons masculins. En plus des manipulations que la méthode implique, il faudrait en outre faire un diagnostic préimplantatoire en vue de retenir les seuls embryons masculins, ce qui entraîne son lot de nouvelles questions éthiques. Le parlement anglais n'a pas retenu cette précaution et a donné l'autorisation de cette « thérapie » mitochondriale sans restriction le 3 février 2015.

5. La mise en péril de la dignité humaine

L'Article 1 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (DUGH) affirme que « le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité ». L'UNESCO définit le génome comme « patrimoine de l'humanité » mondial et souligne la valeur exceptionnelle de ce qui doit être protégé et transmis aux générations futures. Les interventions sur le génome humain sont à haut risque. L'Unesco souligne la menace qu'elles mettent « en péril la dignité inhérente et donc égale de tous les êtres humains ».⁹

Quel avenir pour cette méthode ? Vers une recommandation du Conseil de l'Europe.

La Commission des questions sociales de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a été saisie d'une recommandation « Des êtres humains génétiquement modifiés » dont la sénatrice belge, Petra de Sutter a été désignée rapporteur. Fin novembre 2016, le titre a été modifié pour devenir « Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains ». Elle sera examinée à Strasbourg lors de la prochaine législation plénière du 26 au 30 juin 2017. Le 25 avril 2017, un projet de recommandation a été adopté par la commission des questions sociales de l'Assemblée parlemen-

6. Le détournement de cette technique à d'autres profits

Cette technique, présentée pour éviter la transmission de maladies mitochondriales sévères, est parfois employée pour améliorer les résultats de fécondation in vitro et contourner certains problèmes d'infertilité. Le noyau de la femme demandeuse étant par exemple transféré dans l'ovule énucléée d'une femme plus jeune- ce qui accroît ses chances de développement. A Kiev, en Ukraine, la technique de bébé à trois parents a été employée à cette fin.

taire du Conseil de l'Europe (APCE). Elle invite les Etats à un débat public et à l'élaboration d'une position nationale claire sur l'utilisation et la pratique des nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains. En vue de l'élaboration d'un cadre réglementaire et juridique commun, elle a également chargé le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe d'évaluer les enjeux juridiques et éthiques de ces techniques. Les deux principales techniques sont précisément « le bébé à 3 ADN et le CRISPR-Cas9¹⁰ ».

CONCLUSION

Alors que sur une impulsion européenne, les pays vont être appelés à se prononcer sur le bien-fondé de ces techniques, une réflexion approfondie s'impose. Il est incontestable qu'il faut entendre la souffrance des couples dont la femme est atteinte d'une maladie mitochondriale, et qui risque de la transmettre à l'enfant conçu. La technique du bébé à trois parents, bien que louable dans son intention première, ne fait aujourd'hui que déplacer le problème. Outre le fait qu'elle est loin de garantir que la maladie ne sera pas transmise à l'enfant, elle fait peser sur lui des risques inconsidérés pour sa santé

physique et psychologique. Lui et ses parents devront vivre avec une incertitude constante quant à son état de santé et le risque encore inconnu de transmettre aux générations futures, si l'enfant est une fille, des anomalies génétiques induites du fait des manipulations. De nombreux scientifiques ont émis de fortes préoccupations au sujet de l'innocuité et de l'efficacité de cette technique¹¹. Le risque est grand aussi que ces techniques soient instrumentalisées à d'autres fins et alimentent, au prix de risques inconsidérés pour l'enfant, une certaine « industrie de la fécondation in vitro ».

A l'heure où les législations belges en internationales ainsi que des réactions citoyennes, remettent en cause les organismes génétiquement modifiés dans le domaine de l'agriculture, il serait étonnant

de ne pas appliquer le même principe de précaution lorsqu'il s'agit de manipuler le génome humain, il en va de la reconnaissance de sa dignité intrinsèque.

Les quelques dizaines de mitochondries amenées dans l'ovule avec le flagelle du spermatozoïde fécondant subissent une lyse assez rapide. On a récemment montré, dans l'œuf fécondé du ver *Caenorhabditis elegans*, qu'une endonucléase appelée CPS-6, normalement située entre les deux feuillettes mitochondriales, passe - dès la pénétration du gamète mâle dans l'ovule - à l'intérieur de l'organite où elle entreprend la dégradation de l'ADN. Cette activité lytique complète l'autophagie entreprise au même moment par les protéasomes de l'œuf.

- NB : Les aspects scientifiques de cet article ont été traités par Mr Debry dans un article, publié dans Le Journal du Médecin 2016 ; 2470 : 16-17.

**Dossier réalisé avec la collaboration de Jean-Michel Debry pour les aspects scientifiques,
Biologiste, professeur invité à l'Université de Namur**

1. *Evocation: Science*, 2016; 6307: 1476 et *Nature*, 2016; 538: 11
2. Y Wang & S Hekimi. *Mitochondrial dysfunction and longevity in animals: untangling the knot. Science* 2015; 350: 1204-1207
3. Q Zhou, Haimin Li, Hanzeng Li et al. *Mitochondrial endonuclease G mediates breakdown of paternal mitochondrial upon fertilization. Science*, 2016; 353: 394-397
4. MJ Falk, A Decherney & JP Kahn. *Mitochondrial replacement techniques. Implications for the medical community. N Engl J Med*; 2016; 374(123): 1103-1106
5. Voir le dossier de l'IEB, CRISPR-Cas9
6. Rapport d'Alliance VITA sur les nouvelles technologies génétiques et Droits de l'homme http://www.alliancevita.org/wp-content/uploads/2017/04/2017avrilNoteVITA_Nouvellestechologiesgenetiques_DroitsdelHomme.pdf
7. *Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease, Reproductive Biomedicine Online*, April 2017 .
8. Rapport de l'Académie Nationale des sciences aux Etats-Unis, 03/02/2016 <https://www.nap.edu/read/21871/chapter/1>
9. Rapport d'Alliance VITA sur les nouvelles technologies génétiques et Droits de l'homme, page 7
10. Voir le dossier de l'IEB, CRISPR-Cas9
11. *Three-person embryos may fail to vanquish mutant mitochondria, Nature*, 19/05/2016

www.ieb-eib.org

1 rue de la Pépinière—1000 Bruxelles