

# Un modèle d'embryon humain à partir de cellules souches

Deux laboratoires sont parvenus à créer, in vitro, des structures qui miment en partie l'architecture de très jeunes embryons humains

Ces sont des « objets vivants non identifiés ». Ces ovnis sont en fait de minuscules modèles d'embryons humains en culture. Ils se sont affranchis de l'étape primordiale de la fécondation, cette fusion d'un spermatozoïde avec un ovule. En lieu et place, ils proviennent du développement d'un noyau de cellules très immatures, ou « cellules souches », dont certaines dérivent de cellules de peau adulte.

Placées dans un milieu favorable, ces cellules souches se mettent à s'auto-organiser dans l'espace et, dans certaines conditions, se coordonnent pour former des sphères à demi-croûtes qui miment l'architecture, la machinerie moléculaire et le fonctionnement d'un embryon humain très précoce. Plus précisément, d'un blastocyste : un stade du développement qui, pour notre espèce, correspond aux sixième et septième jours après la fécondation.

« Ce stade précède tout juste l'implantation dans l'utérus maternel. Un blastocyste humain compte environ 200 cellules. Et mesure deux dixièmes du diamètre d'un cheveu », précise Nicolas Rivron. En 2018, ce chercheur français, responsable d'un laboratoire à l'Académie autrichienne des sciences, est parvenu à créer les premiers modèles de blastocystes de mammifère : de souris, en l'occurrence. Il baptisera ces structures « blastoïdes ».

Cette avancée est en voie d'être transposée à notre espèce. Dans la revue *Nature* du mercredi 17 mars, deux articles relatent cette prouesse, accomplie par une équipe américaine et une autre australienne. « Ces modèles vont nous permettre d'étudier les stades très précoces du développement humain. Nous pourrions en pro-

**« Cela devrait nous aider à comprendre de nombreux cas d'infertilité »**

JOSE POLO  
professeur  
à l'université Monash

duire des centaines, alors que notre accès aux blastocystes humains est limité », s'est réjoui le professeur Jose Polo, de l'université Monash, en Australie, dernier auteur d'une des études, lors d'une conférence de presse. En effet, les blastocystes humains utilisés à des fins de recherche proviennent généralement d'embryons surnuméraires, issus d'une fécondation in vitro (FIV).

« Ces modèles devraient nous aider à comprendre de nombreux cas d'infertilité », ajoute Jose Polo. Une grande proportion d'avortements spontanés a lieu à des stades très précoces. « Nous pourrions étudier l'impact de toxiques, de virus et de drogues », renchérit Jun Wu, de l'université du Texas (Etats-Unis), dernier auteur de la deuxième étude. En cultivant ces modèles d'embryons avec des modèles d'utérus humain, « nous pourrions ainsi analyser en détail l'implantation de l'embryon dans la cavité utérine », poursuit-il.

Quelle est donc la recette des chercheurs ? Premier ingrédient, les cellules souches. Non spécialisées, elles peuvent se transformer en de nombreux types de cellules matures de peau, cerveau, muscles, poumon, etc. Celles qu'on utilise ici sont de deux types. D'abord, des cellules souches embryonnaires humaines, qui sont

des lignées de cellules déjà établies à partir d'embryons humains surnuméraires, issus d'une FIV. Ensuite, des cellules de fibroblastes humains, un tissu de soutien de la peau. Elles ont été reprogrammées pour revenir à l'état de cellules indifférenciées, en suivant la méthode mise au point par le Japonais Shinya Yamanaka, récompensé par le prix Nobel de médecine en 2012.

Deuxième ingrédient, le cocktail chimique du milieu de culture. Sa formule est le fruit d'un savoir – encore très lacunaire – sur le développement précoce. Enfin, troisième élément assez inattendu, le support : des plaques en plastique creusées de nombreux micropuits qui « servent à agréger les cellules par sédimentation, tout en contrôlant leur nombre », souligne Jean-Léon Maître, chercheur CNRS à l'Institut Curie, qui a montré que l'emplacement précis d'une cellule, dans un embryon très précoce, détermine les forces mécaniques qui dictent son destin.

Une « zone grise »

Alors, minuscule et fascinant prodige, ces cellules souches parviennent à former les trois lignées de cellules qui composent un authentique blastocyste. A savoir, une couche externe, qui donnera (en cas de grossesse) le placenta. Puis une masse de cellules, accolée à la cavité de la sphère, qui se scindera en deux tissus : celui, qui, en temps normal, donnerait un embryon proprement dit et ce qui formera le sac rempli de liquide amniotique.

Pour autant, « le développement de nos blastoïdes est bien moins efficace que celui des blastocystes », avertit Xiaodong Liu, premier auteur de la publication australienne. Ces structures artificielles,

en effet, présentent de notables différences avec leurs archétypes naturels. Par exemple, elles renferment des cellules absentes des véritables blastocystes. « Il nous faudra dix ans pour créer des blastoïdes qui ressemblent fortement aux blastocystes humains », estime Nicolas Rivron.

Pas question d'implanter ces modèles humains dans un utérus maternel – c'est un interdit absolu. L'expérience, cependant, a été tentée avec des blastoïdes de souris. Résultat : « Ils s'implantent dans l'utérus de souris, qui réagit en les enveloppant d'un cocon », indique Nicolas Rivron. Des vaisseaux se connectent même à ces structures pseudo-embryonnaires. Et le système immunitaire de la souris interagit avec eux. « Mais nous observons aussi, quatre jours après l'implantation, des anomalies dans ces structures. » En 2021, la Société internationale pour la recherche sur les cellules souches devrait édicter ses recommandations sur le bon usage de ces modèles.

Quel statut pour ces ovnis ? « Avec cette nouvelle catégorie d'objets vivants créés par l'être humain, nous sommes dans une zone grise », admet Hervé Chneiweiss, président du comité d'éthique de l'Inserm. En aucun cas, ils n'auront le statut d'embryons humains. « Ils n'ont pas le potentiel de donner un bébé », souligne la professeure Samia Hurst, directrice de l'Institut éthique, histoire, humanités à l'université de Genève (Suisse). Malgré leurs imperfections, « ces outils sont une avancée importante », conclut Hervé Chneiweiss. Ils nous aideront à comprendre cette immense inconnue : le développement précoce de l'embryon humain. Et à améliorer les techniques de FIV, par exemple. ■

FLORENCE ROSIER

# Où est passée l'eau sur la planète Mars ?

Une étude américaine publiée dans « Science » remet en question le scénario de l'évaporation

Quand, après son atterrissage sur Mars le 18 février, le rover américain Perseverance envoya, depuis le cratère Jezero où il s'était posé, sa première image, celle-ci ressemblait désespérément aux clichés transmis par ses prédécesseurs : une plaine rougeâtre, parsemée de cailloux blancs, sèche comme un reg saharien. Pourtant, jadis, au milieu de ce désert coulait une rivière ; pourtant cette rivière se terminait par un delta ; pourtant ce delta alimentait un grand lac. Il y a 3,8 milliards d'années, Mars la rouge était peut-être aussi bleue que la Terre. Ses paysages d'aujourd'hui ont gardé la trace de ce passé aquatique, avec des vallées creusées par des torrents ou des lignes côtières. D'où la question : mais où est passée toute cette eau ?

Pour les planétologues, l'affaire était plus ou moins entendue : si l'on exceptait les calottes polaires, le pergélisol et les glaciers toujours présents à l'heure actuelle, l'essentiel de l'H<sub>2</sub>O de Mars s'était évaporé dans l'atmosphère, où la molécule finissait par se briser. L'hydrogène, léger, s'échappait alors dans l'espace tandis qu'une bonne partie de l'oxygène, comme son nom l'indique, oxydait la surface de la planète, lui donnant sa couleur rouille.

Toutefois, une étude américaine, publiée dans *Science* le 16 mars et présentée le même jour à la 52<sup>e</sup> Conférence (virtuelle en ces temps pandémiques) sur la science lunaire et planétaire, entend bousculer ce scénario en proposant un puits d'un autre genre pour cette eau disparue. A la base de cette contestation figure le rapport entre l'eau dite semi-lourde – car contenant un atome de deutérium, isotope de l'hydrogène lesté d'un neutron – et l'eau normale, rapport que l'on retrouve aujourd'hui dans l'atmosphère de Mars. Ce ratio permet de remonter le temps et d'estimer la quantité d'eau présente sur la Planète rouge à son époque humide.

Or, assurent les auteurs de l'étude de *Science*, le compte n'y est pas : la quantité d'eau qui a pu s'évaporer dans l'espace au cours des 4 derniers milliards d'années semble trop faible pour expliquer la géomorphologie de Mars. Leur hypothèse consiste donc à dire qu'une bonne partie du liquide manquant a été absorbée par les minéraux et est piégée dans la croûte martienne. Différentes missions scientifiques ont d'ailleurs mis en évidence la présence d'argiles, de sulfates, de carbonates, qui témoignent de l'hydratation du sous-sol.

L'équipe américaine a donc élaboré un modèle simple mettant en scène les différents réservoirs (eau liquide dans le passé, glace

**Selon les chercheurs, une bonne partie du liquide manquant aurait été absorbée par les minéraux et piégée dans la croûte martienne**

des calottes polaires, vapeur dans l'atmosphère) et les différents échanges possibles (échappement dans l'espace, dégazage vers les volcans martiens lorsqu'ils étaient actifs, précipitations, absorption par la croûte), afin de quantifier la proportion d'eau qui s'est retrouvée dans le sous-sol de Mars. Suivant la taille, m connue, du réservoir global de départ, cette proportion va d'environ 30 % à 99 %. A un bout de fourchette, la fuite dans l'espace est la cause majeure de la disparition de l'eau martienne, à l'autre bout elle ne constitue qu'un phénomène marginal...

Incertitude

« On a une marge de manœuvre assez gigantesque », résume Franck Montmessin, directeur de recherches au CNRS, qui travaille au Laboratoire atmosphères, milieu observations spatiales (Latmos). « L'incertitude est telle qu'on ne peut pas forcément avancer dans notre affaire... » Le chercheur français souligne par ailleurs que l'article de *Science* ne prend pas en compte le fait que le ratio deutérium/hydrogène, sur lequel les estimations s'appuient, pourrait être « fortement sous-estimé ». Dans ce cas, le rôle de l'échappement dans l'espace serait beaucoup plus grand. Il faudrait prendre en compte cette incertitude ».

Si Franck Montmessin ne montre pas particulièrement tendre avec cette étude, il lui reconnaît un mérite, « celui d'avoir attiré l'attention sur la possibilité vraisemblable que beaucoup d'eau soit dans la croûte de Mars. Ce n'était pas le paradigme dominant dans la communauté, qui ne savait tout sur l'échappement. Désormais, on pourra mettre les deux hypothèses sur le même plan. »

Reste une question : pourquoi cet assèchement ne s'est-il produit sur Terre, dont la croûte a avalé beaucoup d'eau ? La réponse est que, contrairement à ce qui passe sur Mars, cette absorption n'est que temporaire sur notre planète car la tectonique des plaques ne cesse de recycler la croûte et de libérer cette eau grâce au volcanisme. ■

PIERRE BARTHÉLÉMY

# La chasse à la glu devrait être interdite en France, selon la justice européenne

Pour la Cour de justice de l'UE, la tradition ne suffit pas à justifier cette pratique controversée

Le sursis est en bonne voie de se transformer en interdiction définitive. Dans un avis rendu mercredi 17 mars, la Cour de justice de l'Union européenne confirme que le piégeage à la glu, une méthode de chasse controversée suspendue à l'été 2020, ne devrait plus être autorisé en France. En réponse à une question du Conseil d'Etat, elle affirme de façon inédite que le respect de la tradition ne suffit pas à justifier la poursuite de cette pratique. Elle rappelle aussi son caractère non sélectif – des espèces autres que celles ciblées pouvant être capturées – en soulignant qu'elle provoque des dommages « irrémediables ».

« J'ai un double sentiment », réagit Alain Bougrain-Dubourg, le président de la Ligue de protection des oiseaux (LPO). La satisfaction est bien sûr, mais aussi un sentiment de gâchis devant tout ce temps perdu et toutes ces souffrances. L'association, qui milite de longue date contre cette pratique, avait déposé un recours devant le Conseil d'Etat contre les arrêtés de septembre 2018 autorisant la chasse à la glu dans cinq départements français. Dans la foulée, le Conseil d'Etat avait décidé fin 2019 d'interroger la Cour de jus-

tice de l'Union sur la légalité de cette chasse. « C'est une magnifique victoire », s'est aussi réjoui mercredi Muriel Arnal, présidente de l'association One Voice, également à l'origine de recours.

Le piégeage à la glu consiste à recouvrir de colle des baguettes, appelées gluaux, qui sont fixées sur des branches d'arbre ou au sommet de grandes perches. Les grives et merles noirs qui se posent sur ces pièges sont décollés, puis mis en cage : ils servent alors d'appelants pour attirer, en chantant, d'autres oiseaux tirés par les chasseurs. Fin août 2020, le président Emmanuel Macron lui-même avait annoncé la suspension de cette pratique dans l'attente de l'éclairage de la Cour de justice.

Plumages endommagés

Dans leur avis, les magistrats répondent clairement que le piégeage à la glu contrevient à la directive Oiseaux. Ce texte, qui a pour but la conservation des oiseaux sauvages européens, interdit cette chasse tout en autorisant des dérogations. Mais la Cour affirme que le caractère traditionnel d'une méthode de capture d'oiseaux ne suffit pas « à établir qu'une autre solution satisfaisante ne peut lui être substi-

tuée ». Cette indication doit être étayée par « une motivation circonstanciée, fondée sur les meilleures connaissances scientifiques pertinentes », précise-t-elle. Selon Mathieu Victoria, l'avocat de la LPO, cet avis « risque de peser » lors de la remise en cause d'autres chasses traditionnelles.

La Cour se prononce également sur la non-sélectivité. Elle explique que la directive Oiseaux interdit les méthodes de capture entraînant des prises accessoires « même de faibles volumes et pour une durée limitée », dès lors que celles-ci peuvent provoquer des dommages « autres que négligeables ». « Les gluaux sont par nature susceptibles d'endommager le plumage de tous les oiseaux capturés », ajoute-t-elle. La LPO dénonçait depuis des années le fait que de nombreux oiseaux, dont certains sont protégés, étaient blessés ou tués après avoir été piégés.

« Ces recommandations de la Cour sont éclairantes, estime Alain Bougrain-Dubourg. Une fois encore, c'est l'Europe qui nous tire vers le haut en matière de protection de la biodiversité et du bien-être animal. C'est désolant que la France, qui se prétend en première ligne sur ces sujets, attende de se faire rappeler à l'ordre et taper sur

les doigts, comme un gamin au fond de la classe. Il faut maintenant que le ministre de la transition écologique ou le président sifflent la fin de la partie. »

Jusqu'à la fin de l'année 2020, la France était le dernier pays européen à autoriser cette pratique. Après l'avis de la Cour de justice de l'UE, le Conseil d'Etat doit désormais se prononcer. Au ministère de la transition écologique, on assume de laisser le processus juridique suivre son cours, en rappelant que l'essentiel est que l'objectif visant à mettre un terme à cette pratique ait été atteint. « La France avait décidé de suspendre la chasse à la glu, considérée comme une pratique non sélective. La décision de la Cour de justice conforte cette mesure de protection de la biodiversité », a salué la ministre Barbara Pompili.

La Fédération nationale de la chasse – qui n'avait pas encore réagi mercredi après-midi – faisait jusqu'ici valoir que les oiseaux piégés n'étaient pas tués mais relâchés à la fin de la saison. Elle affirmait également que ces captures n'avaient aucun impact sur la biodiversité, les prélèvements étant minimes au regard de la population totale en Europe. ■

PERRINE MOUTERDE

CLIMAT  
Un mois d'enneigement en moins dans les Alpes

Depuis cinquante ans, près d'un mois d'enneigement a été perdu dans l'ensemble du massif alpin en basse et moyenne altitude, affirme une étude publiée, jeudi 18 mars, dans *The Cryosphere*. Entre 1971 et 2019, la période durant laquelle il y a eu de la neige au sol en hiver s'est réduite en moyenne de vingt-deux à trente-quatre jours au-dessous de 2 000 mètres d'altitude, estiment les chercheurs. Pour calculer cela, ils ont rassemblé et uniformisé des données d'observation de 2 000 stations météo de six pays (Italie, France, Allemagne, Autriche, Slovaquie et Suisse). – (AFP)

Océans  
Une cartographie des aires marines protégées

Une étude, parue mercredi 17 mars dans *Nature*, cartographie pour la première fois les zones marines à protéger en priorité à travers le monde. Vingt-six chercheurs ont identifié des aires qui, « si elles étaient protégées, permettraient de sauvegarder plus de 80 % des habitats et des espèces marines menacées et d'augmenter les prises de pêche de plus de huit millions de tonnes », selon un communiqué. Cette étude est aussi la première à quantifier les émissions de CO<sub>2</sub> par les chaudières de fond, qui entraînent d'immenses filets et libèrent ainsi du carbone stocké dans les sédiments. – (AFP)