

Les thérapies régénératrices par cellules souches

Aspects scientifiques et enjeux bioéthiques

Le 7ème Programme cadre de recherche et développement de l'Union européenne 2007-2013

I. INTRODUCTION

La thérapie régénératrice est sans conteste l'un des concepts les plus passionnants de la biomédecine contemporaine. Son principe repose sur l'utilisation des cellules souches, mères de tous les types cellulaires de l'organisme. Correctement cultivées, elles peuvent en effet se différencier en cellules hautement spécialisées et réparer les tissus devenus défaillants du fait de l'âge ou de diverses pathologies, ouvrant la voie à une médecine réparatrice extrêmement séduisante au plan biologique.

Il est donc tout à fait pertinent que ce chapitre soit promu par l'Union européenne et discuté dans l'élaboration du 7ème Programme cadre de recherche qui est un instrument essentiel pour soutenir la recherche et l'innovation à l'échelle de l'Union.

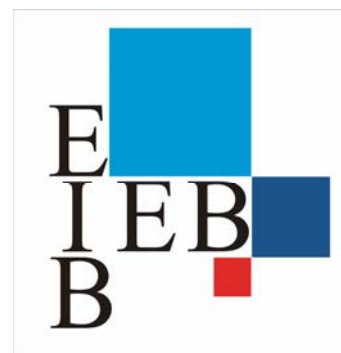
A n'en pas douter, la thérapie régénératrice est source d'espoir pour des millions de personnes souffrant de maladies dégénératives (Parkinson, Alzheimer, ...). La réparation des organes et des tissus endommagés en utilisant les cellules souches pourrait théoriquement répondre aux besoins de ces patients, embrassant la plupart des principales causes de décès au sein de l'Union européenne.

Or, jusqu'à présent, le débat sur les plans politique, médiatique et

scientifique s'est orienté principalement vers une seule source d'extraction : les embryons humains. Ces derniers sont instrumentalisés afin d'en récolter les cellules souches dites embryonnaires. Celles-ci sont entourées d'un mythe d'eldorado thérapeutique qui ne reflète pas les connaissances scientifiques actuelles (voir ci-après). D'autre part, l'instrumentalisation des embryons humains constitue une transgression éthique majeure puisqu'il s'agit de la destruction d'êtres humains au commencement de leur vie comme le reconnaissent plusieurs Etats membres.

Alors même que le potentiel thérapeutique des cellules souches embryonnaires apparaît de plus en plus incertain en raison d'insurmontables obstacles biologiques, les cellules souches adultes, pendant ce temps, commencent à montrer des capacités étonnantes dans la réparation des tissus malades, à la fois dans les modèles animaux et dans les premiers essais cliniques. Jusqu'à récemment, ces cellules semblaient frappées d'interdit tant elles remettent en cause notre compréhension de la biologie de l'organisme humain. Aujourd'hui, il n'est plus possible d'en ignorer les résultats. Il est donc impératif d'en présenter quelques-uns pour éclairer un débat bien souvent passionnel.

Novembre 2006, n° 7



Cellule différenciée :

Cellule capable de remplir une fonction physiologique précise.
Ex : globule rouge transportant l'oxygène dans le sang ; cellules de l'intestin absorbant les nutriments, etc. Chez l'homme, il existe environ 200 types de cellules différenciées. Elles sont organisées en tissus.

Cellule souche :

Cellule capable de se diviser tout au long de la vie et, ainsi, d'assurer un auto-renouvellement illimité des cellules d'un individu (remplacement des cellules disparaissant par vieillissement ou lésion).
La majorité des cent mille milliards de cellules d'un adulte ne se divise plus (hormis les 'cellules souches').

1. Caractéristiques et sources des cellules souches

Une cellule souche présente deux caractéristiques principales :

- elle continue de proliférer afin qu'un groupe de cellules soit toujours disponible ;
- elle répond à des signaux appropriés en se différenciant en un ou plusieurs types de cellules spécialisées.

Nous connaissons à présent plusieurs sources de cellules souches humaines.

- Les cellules souches embryonnaires provenant de jeunes embryons (appelés blastocystes) âgés de 5 à 7 jours issus pour la plupart des techniques de fécondation in vitro : ce sont des embryons humains congelés dits surnuméraires ou "sans projet parental". Certains Etats membres de l'Union européenne autorisent aussi la production d'embryons humains à des fins uniquement d'expérimentation et de destruction sans passer par la procréation médicalement assistée. Les cellules prélevées sont des cellules souches pluripotentes supposées capables de générer tous les tissus d'un corps adulte.
- Les cellules souches adultes, dont les sources d'extraction sont à présent bien documentées, proviennent de la matrice du cordon ombilical du nouveau-né, des tissus placentaires et de la plupart des tissus d'un organisme humain adulte. Elles sont multipotentes (capables de générer plusieurs types de cellules différenciées), voire pluripotentes.

2. Les cellules souches embryonnaires

L'isolement de ces cellules requiert la désagrégation et donc la destruction du jeune embryon, d'où le débat éthique fondamental autour de cette technique. Elles sont considérées comme l'archétype de la cellule souche pluripotente ; elles prolifèrent de manière extensive en culture et ont le potentiel pour générer tout type de tissu.

Aujourd'hui, le principal obstacle à leur utilisation est un **effet tumorigène** — que certaines expériences ont démontré de manière incontestable — des cellules souches embryonnaires injectées. La for-

mation anarchique de tumeurs est un problème majeur pour envisager une utilisation clinique de ces entités cellulaires : leur croissance incontrôlée est un fait qui rend impossible toute expérimentation chez l'homme et qui explique que, dans certains Etats membres qui autorisent ce genre de recherche depuis de nombreuses années, aucun début de succès thérapeutique chez l'homme n'ait pu être enregistré.

Sur le plan médiatique, c'est incontestablement la publication en ligne le 22 octobre 2006 par la revue *Nature Medecine* des travaux de chercheurs de l'Université Cornell de New-York qui ont mis en avant les premières désillusions concernant les cellules souches embryonnaires. En effet, l'équipe du département des neurosciences de cette université a cultivé des neurones capables de produire de la dopamine à partir de cellules souches embryonnaires avant de les greffer à des rats atteints de la maladie de Parkinson dont la cause est due à un déficit de cette substance. Il est apparu dans un premier temps que les performances des fonctions motrices des rats ayant bénéficié de cette greffe sont meilleures que celles du groupe témoin. Cependant, les chercheurs ont remarqué que le taux de neurones sécrétant la dopamine s'amenuise rapidement. Voulant comprendre ce qui se produit au niveau des cerveaux des rongeurs, ils découvrent la présence d'amas de cellules indifférenciées en voie de multiplication, potentiellement cancéreuses. C'est d'ailleurs l'expansion incontrôlée de ces cellules en division active qui explique la dilution des neurones greffés. C'est une des premières fois que les recherches expérimentales sur les cellules souches embryonnaires se heurtent de manière aussi brutale à leur potentiel cancérogène.

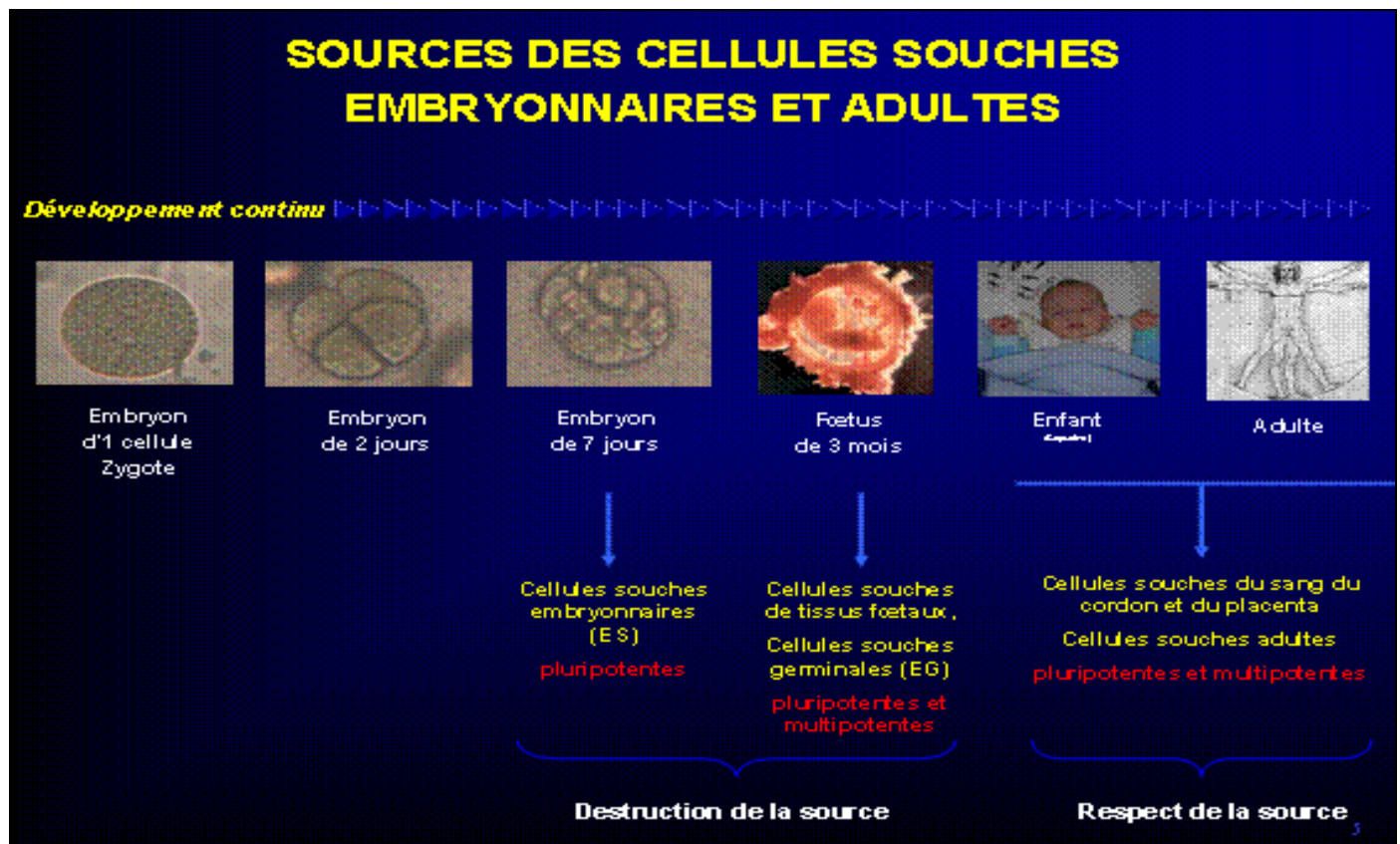
De plus, un autre obstacle scientifique à franchir est bien sûr le problème de la compatibilité immunitaire. Afin de maîtriser le rejet immunitaire, il faudrait pouvoir disposer de très nombreuses banques de lignées de cellules embryonnaires pour tenter de correspondre à un maximum de receveurs potentiels. Cette solution étant très difficile à mettre en place sur le plan pratique, le clonage thérapeutique est présenté alors comme le moyen idéal de sortir de l'impasse. De manière abstraite, en créant un clone embryonnaire du patient, on affirme qu'il serait théoriquement possible d'en prélever les cellules souches

afin de cultiver des lignées cellulaires spécifiques du malade. Or, il s'avère que cette solution ne présente aucune perspective d'autant que tout reposait sur les travaux du professeur coréen Hwang Woo-Suk, annonçant avoir obtenu 11 lignées de cellules souches par clonage embryonnaire dans la prestigieuse revue *Science*. On sait à présent que les résultats étaient délibérément falsifiés, les ovocytes ayant été prélevés chez ses propres collaboratrices. L'article fut retiré et le professeur destitué. Le généticien français Axel Kahn concluait à un écroulement du mythe du clonage ainsi que de sa simple faisabilité tant les moyens financiers et technologiques colossaux dont disposait l'équipe sud-coréenne auraient dû permettre de confirmer la théorie.

3. Les cellules souches adultes

Il y a peu, se maintenait encore le dogme traditionnel d'une absence de ces cellules souches dans un corps humain organisé. Tout au plus connaissait-on certains types de cellules pouvant être à l'origine de la formation d'entités appartenant toutes au même tissu.

Depuis moins de 5 ans, de nombreuses études sont venues fissurer ce dogme, montrant l'existence et la flexibilité remarquable des cellules souches adultes. En effet, il fut prouvé en 2001 qu'une seule cellule souche de moelle osseuse adulte pouvait donner naissance non seulement à tous les types cellulaires de la moelle et du sang, mais aussi contribuer à la formation de foie, poumon, tube digestif, peau, cœur et muscle. Il existe d'ailleurs maintenant plusieurs réserves de cellules souches adultes ayant une flexibilité au moins multipotente, parfois pluripotente, qui sont identifiées : outre les cellules de moelle osseuse, il faut compter sur celles du sang périphérique, de l'oreille interne, de la muqueuse nasale, du sang du cordon ombilical, de la membrane placentaire. Des expériences publiées démontrent, à l'encontre du préjugé répandu, que ces cellules souches adultes peuvent se multiplier en culture sur de longues périodes de temps, tout en gardant leur capacité à se différencier en fournissant un nombre suffisant de cellules pour réaliser des essais thérapeutiques. De plus, ces cellules ont montré une étonnante capacité à trouver leur destination (phénomène connu sous le nom de homing) sur le site des tissus endommagés.



Citons deux exemples pertinents de sources novatrices de ces cellules souches adultes.

1° Thérapies multiples recourant à des cellules souches du tissu adipeux

Tout d'abord, il est apparu récemment que le tissu adipeux est un réservoir de cellules souches. En France, l'équipe CNRS-Inserm de Louis Casteilla avait démontré en 2004 qu'il était possible d'obtenir in vitro des cellules cardiaques à partir de cellules adipeuses. Un nouveau pas a été franchi en 2005. Le directeur du laboratoire de l'Inserm Cellules souches et différenciation, Christian Dani, ainsi que Gérard Ailhaud, de l'Institut de signalisation du CNRS, ont réussi à obtenir, à partir de tissu adipeux de jeunes adultes, des cellules souches multipotentes dénommées hMADS (Human Multipotent Adipose Derived Stem Cell), pouvant donner naissance, en fonction de leur environnement, à des cellules musculaires, osseuses ou cartilagineuses. Une fois isolées et mises en culture, ces cellules ont présenté une forte capacité de prolifération, des chromosomes normaux, une absence de caractère tumorigène et pas de réaction de rejet. En effet, les chercheurs ont remarqué que ces cellules n'exprimaient que faiblement les antigènes d'histocompatibilité responsables du phénomène de rejet des greffes.

Sachant que chaque individu sain possède du tissu adipeux à raison de 10% de son poids, il est facile de comprendre que nous avons affaire à une source très intéressante pour la réparation des tissus osseux, musculaires et cartilagineux.

Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, Ailhaud G, Dani C et al. Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse, Journal of Experimental Medicine, 2 May 2005.

2° Thérapies multiples recourant à des cellules souches du cordon ombilical

D'autre part, les cellules souches issues du sang du cordon ombilical sont extrêmement prometteuses. L'équipe des professeurs McGuckin et Forraz de l'Université de Newcastle est maintenant bien connue. Grâce à une technologie issue de la NASA faisant appel à des bioréacteurs fonctionnant en mi-

crogravité, ils ont pu isoler des cellules souches ombilicales en très grande quantité. Fait étonnant, la plasticité de ces cellules est quasiment identique à celles issues de l'embryon, de nombreuses expériences témoignant qu'in vitro et in vivo, elles sont parvenues à régénérer des tissus osseux, cartilagineux, vasculaires, musculaires, nerveux, hépatiques et cardiaques. Ces cellules souches ont un profil biochimique similaire aux cellules souches embryonnaires et ont été appelées Cord Blood-derived Embryonic-like stem cells (CBE's) pour qualifier leur capacité exceptionnelle de différenciation. Le docteur Forraz estime que pas moins de 70 maladies seraient potentiellement bénéficiaires de cette thérapie. Alors que 100 millions d'enfants naissent chaque année dans le monde, nous disposons d'une source universelle et gratuite qui pourrait être institutionnalisée au sein de banques publiques stockant le sang de cordon. D'ores et déjà, le Japon est depuis 2004 la première nation à réaliser plus de greffes de cellules souches de cordon que de moelle osseuse dans certains cancers et leucémies de tout type.

Ces analyses sont partagées par de nombreux chercheurs européens, en particulier par les professeur Eliane Gluckman (qui a réalisé la première greffe mondiale de sang de cordon en 1987) et Gregory Benichou, titulaire de la chaire Bioéthique et innovation à l'Essec de Paris. Ils viennent de créer ensemble la fondation Eurocord dont la vocation sera de financer le stockage et la recherche sur les cellules souches ombilicales.

McGuckin CP, Forraz N, Baradez NO, et al. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. Cell Prolif 2005; 38 : 245-55.

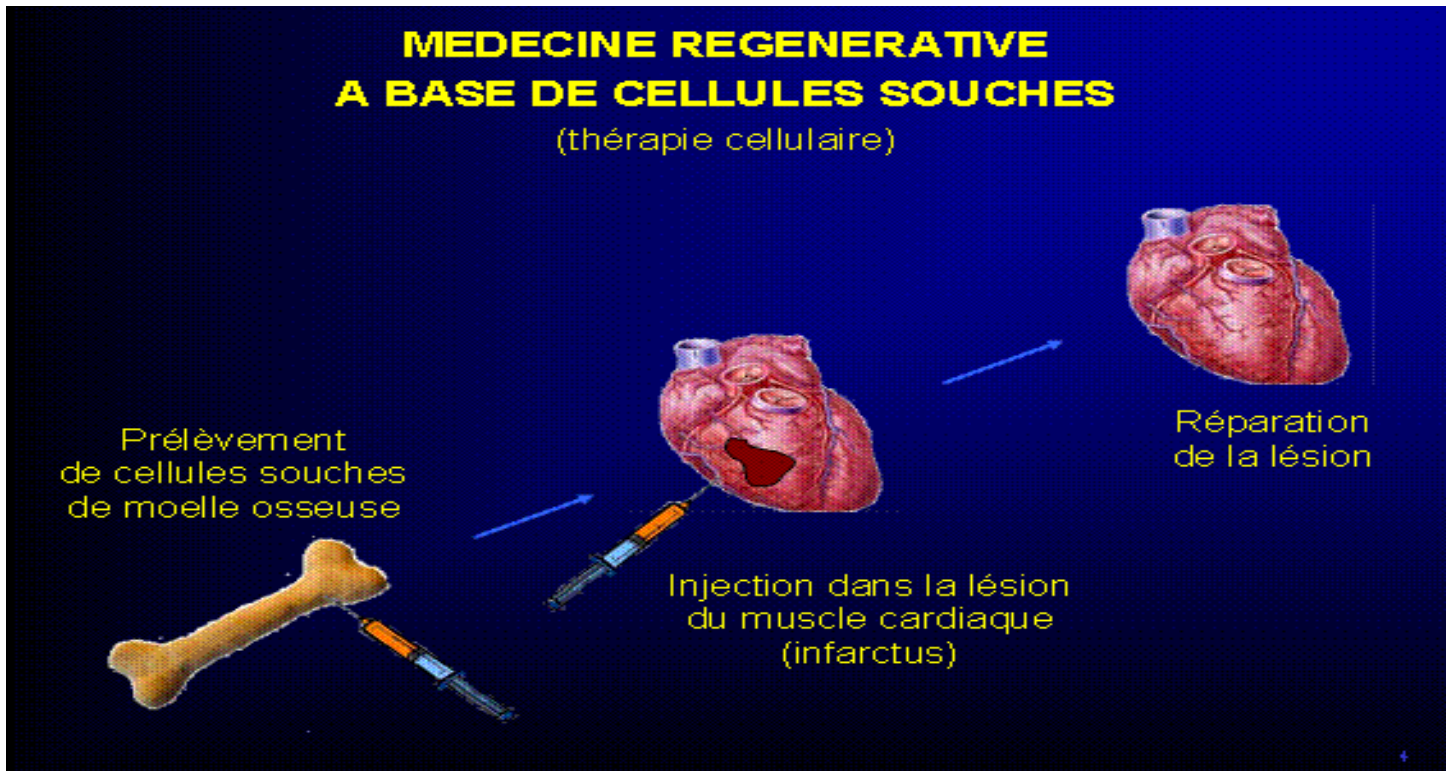
Il n'est pas possible ici de rapporter tous les cas publiés concernant l'efficacité des cellules souches adultes dans le traitement de modèles animaux de maladie.

Attardons-nous plutôt à mettre en valeur **3 études très intéressantes** portant déjà sur des patients dans différents Etats membres et qui méritent d'être relatées tant elles sont révélatrices.

1° Thérapie cardiaque recourant à des cellules souches de la moelle osseuse

Le professeur Strauer, du département de cardiologie de l'Université Heinrich Heine, est à l'origine de ce qu'on appelle la procédure de Düsseldorf, laquelle consiste à améliorer la fonction cardiaque de patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu en injectant, via les artères coronaires ou à travers le myocarde lui-même, des cellules souches de la propre moelle osseuse du malade. Ces dernières se sont dif-

vant sur plusieurs patients atteints de lésions graves de la moelle osseuse. Il a en effet transplanté des cellules souches prélevées dans la muqueuse olfactive de ces personnes, ce qui a permis une amélioration significative des tests neurologiques après 18 mois d'observation. Les premières améliorations significatives (amélioration de la sensibilité des membres inférieurs, de la contraction et de la force musculaires, reprise d'un début de locomotion "à quatre pattes", puis de la marche aidée, ...) peuvent



férenciées en cellules cardiaques, obtenant ainsi une réduction de la taille de l'infarctus avec un bénéfice persistant après 3 années de recul.

Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary disease, JACC 2005 ; 46 : 1651-1658.

2° Thérapie recourant à des cellules souches de la muqueuse olfactive

Le docteur Lima de l'Hôpital Egas Moniz à Lisbonne, après des expérimentations animales très concluantes, a réalisé un protocole extrêmement inno-

apparaître dans les 3 à 6 mois suivant une opération nécessitant l'intervention de deux neurochirurgiens et de deux chirurgiens ORL. Pour certains malades, un début de reprise de la marche a été possible. L'équipe portugaise est pionnière dans le monde et suscite l'intérêt de plusieurs autres pays qui vont travailler prochainement selon les mêmes procédures.

Lima C, Vital JP, Escada P, Ferreira H, Capucho C, Peduzzi J. Possible uses of stem cells in the lesions of the spinal cord, Stem cells, Abstract book, September 2006.

3° Thérapies multiples recourant à des cellules souches de la moelle osseuse

Le professeur Habib, gastroentérologue britannique réputé, a obtenu quant à lui des résultats encourageants en ce qui concerne les cirrhoses du foie, le College Imperial de Londres l'autorisant à passer en phase clinique de type II avec un recrutement beaucoup plus important de malades. Sa technique consiste à isoler des cellules souches dites CD34+ au sein de la moelle osseuse avant de les réinjecter dans le foie défaillant ; il a montré qu'une amélioration significative de la fonction hépatique était observée après 15 jours, ce type de cellules souches ayant rapi-

dement abouti à des hépatocytes sains.

Habib NA, Lechler R, Apperley J, et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony stimulating factor, Stem Cells, Vol. 24 n.7, July 2006, p.1822-1830.

Enfin, il est à noter qu'aucun effet secondaire à long terme n'a pour l'instant été signalé contrairement aux problèmes redoutables que posent les cellules issues d'embryons puisqu'elles présentent, comme on l'a dit, des risques de prolifération tumorale anarchique, une instabilité native de l'ADN sans oublier l'absence de compatibilité immunitaire avec le receveur.

III. CONCLUSIONS

En donnant en quelque sorte la parole à des scientifiques expérimentés étudiant les cellules souches non embryonnaires et dont les travaux ont déjà bénéficié de publications dans les plus prestigieuses revues médicales et scientifiques, ce texte voudrait servir une politique européenne de recherche biomédicale efficace et innovante. Il voudrait aussi libérer les intelligences en mettant en lumière les faits scientifiques et l'efficacité thérapeutique de ces cellules souches somatiques. Nous avons conscience que cela met indirectement en cause la désinformation qui régnait jusqu'alors.

La mise en valeur de la supériorité thérapeutique et éthique de l'utilisation des cellules souches non embryonnaires conforte l'idée que le développement d'une biomédecine européenne de très haute qualité qui respecte l'embryon est source de progrès pour les malades. Nous aboutissons ainsi à une convergence entre un savoir technoscientifique très pointu et une réflexion éthique respectant l'être humain dès le début de sa vie.

Les travaux présentés appellent à une interprétation biologique et philosophique différente portée sur l'être humain. L'organisme au stade adulte n'a pas résorbé toute indétermination contrairement au dogme proclamé jusqu'alors. La présence de cellules

très plastiques comme celles de cordon, au sein d'un corps humain déjà organisé, signifie que le besoin de renouvellement propre au vivant implique la présence de cette réserve cellulaire jusqu'ici très méconnue.

Tout porte à penser que cette consonance entre compétitivité scientifique, biomédicale, économique et respect de la dignité inaliénable de l'être humain (préconisé dans l'article 1 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne) ouvre des perspectives passionnantes pour une médecine régénératrice sans aucune réserve éthique.

De fait, il serait bienvenu que le nouveau programme de recherche européen, qui doit être adopté définitivement en seconde lecture début décembre, soit l'occasion de soutenir une politique publique de financement de la recherche biomédicale conforme aux valeurs fondatrices de l'Europe et aux données actuelles de la science. Le moment est arrivé pour le Parlement européen et le Conseil des Ministres de promouvoir le développement d'une recherche évitant toute transgression sur le plan éthique, tout en offrant des perspectives réalistes sur le plan médical. S'obstiner à vouloir financer des expérimentations sur les cellules souches embryonnaires, dont on a vu qu'elles ne bénéficient d'aucun espoir thérapeutique réaliste,

ne peut faire partie des objectifs des institutions européennes. Compte tenu des ressources limitées allouées à la recherche, il serait totalement incompréhensible d'encourager des projets qui n'ont aucun impact prévisible sur le soulagement des malades.

En outre, tout financement communautaire d'expérimentations impliquant la destruction, même indirecte, d'embryons humains, ne prend en compte ni la problématique éthique liée à l'instrumentalisation de l'embryon humain, ni l'existence de positions diverses prises par les Etats membres de l'UE sur ce sujet. Une question éthique comme celle-ci touchant à l'essence de la vie humaine ne peut être décidée à la majorité.

Il serait donc opportun que l'article 15 de la Résolution du Parlement européen datée du 10 mars 2005 sur le commerce des ovules humains soit strictement appliqué. Celui-ci exhorte « la Commission [à] appliquer le principe de subsidiarité aux recherches sur les embryons et les cellules souches embryonnaires, afin que les Etats membres dans lesquels ce type de recherche est autorisé, financent celles-ci au moyen de leurs budgets nationaux [et] estime que l'Union devrait se concentrer sur des recherches relatives à d'autres solutions telles que celles portant sur les cellules souches adultes (et donc aussi ombilicales), que les Etats membres autorisent tous et qui ont déjà permis le traitement de patients avec succès ».

Enfin, les voix s'élèvent pour demander de tenir compte de l'avis du 5 mai 2006 de la Commission des affaires juridiques du même Parlement européen, laquelle est, selon les règles, compétente pour s'exprimer dans les questions éthiques en matière des nouvelles technologies. La commission JURI a en effet exclu le financement au titre du 7ème Programme-cadre des activités de recherche qui détruisent les embryons humains ou utilisent des cellules souches embryonnaires humaines, tout en donnant priorité à des projets utilisant les cellules souches adultes permettant de sortir définitivement du dilemme éthique, sans oublier que « les Etats membres ne devraient pas être contraints de cofinancer indirectement par leur contribution au budget de l'Union européenne des activités de recherche qui sont interdites dans leur pays en raison d'objections éthiques fondamentales et essentielles ».

LEXIQUE

Diversité des cellules souches :

Totipotentes : capables de participer à la formation de tous les tissus, elles peuvent donner naissance à un individu complet

Pluripotentes : capables de produire pratiquement tous les types cellulaires

Multipotentes : produisent un nombre restreint de types cellulaires

Unipotentes : produisent une seule sorte de cellules différenciées

Cellules souches embryonnaires :

Elles sont obtenues à partir :

- de fœtus avortés
- d'embryons 'surnuméraires'
- d'embryons clonés

Cellules souches embryonnaires – intérêts :

- obtention facile (nombreux embryons congelés)
- pluripotence
- grand pouvoir de multiplication

Cellules souches embryonnaires – inconvénients :

- actuellement pas d'application clinique
- difficultés pour obtenir des lignées cellulaires pures et les maintenir
- difficultés pour orienter la différenciation
- formation de tumeurs et cancers
- incompatibilité immunologique

Questions éthiques :

Les cellules souches embryonnaires s'obtiennent par l'ablation de la masse cellulaire interne du blastocyste. Cette opération signifie la destruction de l'embryon.

Cellules souches adultes :

Elles sont extraites du corps adulte, surtout du sang du cordon ombilical, de la moelle osseuse ...

Il a été prouvé qu'une seule cellule de moelle osseuse adulte peut contribuer à la formation de moelle, de sang, de foie, de poumon, de tube digestif, de peau, de cœur et de muscle.

Cellules souches adultes – intérêts :

- bonne pluripotence
- bon pouvoir de multiplication
- succès des cultures en laboratoire
- succès dans le traitement d'animaux malades
- problèmes de formation tumorale limités
- source de traitement prometteuse
- pas de problème éthique

Dossier réalisé en collaboration avec Pierre-Olivier Arduin, directeur de l'Institut français d'Éthique, Tours, France

Images : www.genethique.org



Institut Européen de Bioéthique

Rue de Trèves 49-51, bte 3
1040 Bruxelles

Téléphone : 00 32 (0)2 280 63 40

Rédaction : 00 32 (0)2 647 42 45

Messagerie : secretariat@ieb-eib.org