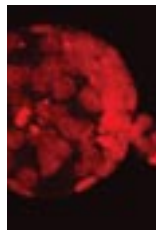


De la biologie à l'éthique (1)

Cellules souches et médecine régénératrice

Axel Kahn

> La thérapie cellulaire au service d'une médecine régénératrice trouvera certainement une place croissante dans la médecine des décennies prochaines. Elle profitera des progrès considérables réalisés ces dernières années dans le domaine de la biologie des cellules souches et progénitrices, qu'elles soient isolées d'embryons au stade blastocyste ou de tissus différenciés, adultes ou fœtaux. Chacun de ces matériels cellulaires présente des avantages et des inconvénients de principe, si bien qu'il semble raisonnable de développer parallèlement la recherche dans les deux directions. Quant à l'isolement des cellules souches embryonnaires à partir des blastocystes résultant d'un transfert de noyaux somatiques dans des ovules énucléés (aussi désigné sous le nom de «clonage thérapeutique»), il n'est pas encore maîtrisé chez l'homme. De plus, la stratégie apparaît à l'examen peu réaliste en médecine humaine, et continue de soulever de difficiles problèmes éthiques. <



maux. Cette situation explique l'intérêt pour la thérapie cellulaire, qui a des indications propres et qui peut parfois constituer une alternative à la greffe d'organes. Dans l'avenir, les techniques d'ingénierie tissulaire *in vitro* permettront même, probablement, de façonner en culture certains organes qui pourront être greffés, comme cela est déjà réalisé expérimentalement pour la peau, les vaisseaux, la vessie, l'os et la cornée. La thérapie cellulaire est aujourd'hui largement utilisée dans le domaine de l'hématologie (greffe de cellules souches hématopoïétiques), des brûlures (greffe de peau) et en est à un stade plus expérimental en ce qui concerne la transplantation d'hépatocytes pour les maladies hépatiques, de cellules du pancréas endocrine pour le diabète et de cellules neuronales pour différentes affections neuro-dégénératives. A l'exception des greffes de peau et des autogreffes médullaires, ces techniques reposent sur le transfert de cellules allogéniques, c'est-à-dire qui proviennent d'un donneur génétiquement différent du receveur. Il s'agit le plus souvent de cellules d'origine fœtale. Se pose donc toujours la question de l'incompatibilité immunologique, qui n'est réduite que pour les greffes réalisées dans ce site immunologiquement privilégié que constitue le système nerveux central. La disponibilité des cellules fœtales exige un couplage avec une interruption volontaire de grossesse, ce qui n'est évidemment jamais très confortable sur le plan éthique et ne semble, de toute façon, pas pouvoir faire face à ce que pourraient être les indications de la thérapie cellulaire dans le futur.

Institut Cochin ,
IFR 116,
22, rue Méchain,
75014 Paris, France.
kahn@cochin.inserm.fr

La réparation, pièce par pièce, des éléments défectueux ou usés de la machine humaine est un rêve multi-centenaire de la médecine. Les premières greffes d'organes, datant d'une cinquantaine d'années, ont commencé de réaliser ce rêve. L'amélioration des méthodes chirurgicales et l'apparition de nouveaux médicaments immunosuppresseurs ont, depuis, considérablement élargi l'éventail des indications et les pourcentages de succès de ces greffes. Aujourd'hui, c'est la disponibilité des greffons qui constitue l'étape limitante, expliquant l'intérêt pour les xéno greffes, éventuellement après que leur compatibilité immunologique a été améliorée par transfert de gènes humains à l'animal. Cependant, les difficultés immunologiques semblent ici encore bien loin d'être surmontées, ainsi que celles liées au risque de transmission à l'homme de virus et de rétrovirus ani-



Médecine régénératrice et cellules souches embryonnaires

C'est alors qu'a émergé durant l'année 1998 une technique dérivée de la maîtrise, acquise depuis plus de 15 ans, de la culture de cellules souches embryonnaires (cellules ES) chez la souris. A partir de blastocystes humains ou de gonades primitives, des cellules humaines pluripotentes ont pu être mises en culture [1, 2]. Il existe à ce jour au moins une soixantaine de lignées de cellules ES humaines établies dans le monde [3], et de nombreuses autres devraient être progressivement dérivées dans les pays autorisant cette pratique ou s'appêtant à l'autoriser, par exemple la France. De telles lignées cellulaires pourraient naturellement régler le problème de la faible disponibilité du tissu fœtal. Cependant, le problème de l'incompatibilité immunologique persistera et, de plus, on est encore fort loin, chez la souris comme, *a fortiori*, chez l'homme de savoir maîtriser à volonté la différenciation de ces cellules souches embryonnaires vers le type de cellules différenciées que l'on désirerait greffer. De nombreuses vérifications sont de plus indispensables afin de s'assurer de l'absence de tumorigénicité de ces cellules. Ces études fondamentales sur les propriétés des cellules souches embryonnaires humaines sont compliquées par les difficultés de culture propres à ce matériel, qui semblent bien supérieures à celles rencontrées dans le maniement des cellules ES murines [4]. C'est dire que des études préliminaires considérables restent nécessaires avant que de pouvoir confirmer les espoirs investis en ces cellules et mettre sur pied, éventuellement, les premiers essais cliniques.

La question de l'incompatibilité immunologique pourrait naturellement être réglée si les cellules souches embryonnaires étaient dérivées d'embryons clonés par transfert du noyau d'une cellule de la personne à traiter dans un ovocyte receveur énucléé [5]. Compte tenu des obstacles techniques et des questions éthiques qui persistent quant à la création par clonage d'embryons humains à des fins de thérapie cellulaire - abordées plus loin - on pourrait également envisager de « personnaliser » des cellules ES humaines en lignée grâce à l'échange de leur noyau contre celui d'une cellule du malade que l'on désire soigner. Il est aussi concevable de constituer des banques de cellules souches embryonnaires humaines préparées à partir des dizaines de milliers d'embryons surnuméraires, congelés après fécondation *in vitro*, non utilisés à des fins procréatives et voués à la destruction. Ces différentes colonies seraient soigneusement caractérisées pour les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, comme cela

existe déjà aujourd'hui pour les collections de cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon. La tolérance immunologique à ces cellules pourrait, de plus, être améliorée par manipulation génétique. Le but serait ici de modifier l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, ou celle de facteurs membranaires associés intervenant dans l'activation de la réponse immune et dans la mort cellulaire.

Médecine régénératrice et cellules souches des tissus différenciés

Il apparaît aujourd'hui de plus en plus évident depuis environ trois ans qu'il pourrait n'être pas indispensable de partir de cellules embryonnaires puisque des cellules au fort potentiel régénératif semblent persister dans de nombreux tissus, y compris chez l'adulte. De plus, ces cellules souches somatiques, initialement considérées comme irréversiblement engagées dans une voie de différenciation donnée, seraient en réalité d'une plasticité beaucoup plus importante qu'on ne l'imaginait. Les articles se multiplient aujourd'hui pour démontrer qu'existent dans la zone sous-ventriculaire du système nerveux central des cellules souches neurales qui, chez l'adulte, entretiennent une neurogenèse continue [6, 7]. Dans certaines expériences, ces cellules souches neurales se sont révélées capables de se différencier en cellules de divers types [8]. Une population à 80 % homogène de cellules souches neurales a pu être isolée de souris adultes, par fractionnements cellulaires à partir de la paroi des ventricules latéraux. La multipotence de cette population est illustrée par sa possible différenciation, *in vivo*, en neurones et cellules gliales et, *ex vivo*, également en myotubes [9]. Des cellules souches neurales ont aussi été isolées, à un moindre degré de purification, de cerveaux humains, y compris adultes. Comme on pouvait intuitivement s'y attendre, l'abondance de ce type de cellules diminue considérablement avec l'âge [10].

Les cellules souches présentes dans la moelle osseuse peuvent engendrer non seulement les différents lignages sanguins, mais aussi du muscle [11], du foie [12, 13] et d'autres tissus endodermiques, et même des cellules nerveuses, selon certaines études [14, 15]. Il est, symétriquement, possible d'isoler à partir du muscle des cellules ayant la capacité de repeupler la moelle osseuse [16]. Des angioblastes ressemblant aux hémangioblastes embryonnaires ont aussi été caractérisés dans la moelle osseuse humaine [17]. Ils peuvent se différencier en cellules endothéliales et permettre d'engendrer une néovascularisation. Enfin, la moelle osseuse contient également des cellules souches mésenchymateuses qui peuvent donner du cartilage, de l'os, des tendons, du tissu adipeux, du muscle et des cardiomyocytes [18, 19]. De spectaculaires



résultats ont ainsi été publiés par greffe de différentes populations de cellules médullaires dans des cœurs de rats lésés par cryolésion [20] ou ischémie expérimentales [21]. Une population de cellules progénitrices adultes multipotentes a été isolée de la moelle osseuse. Ces cellules MAPC (*multipotent adult progenitor cells*) peuvent être cultivées pendant plus de quatre-vingt générations sans signe de sénescence et restent aptes à se différencier en pratiquement tous les types de cellules [22].

La peau et le derme constituent à l'évidence un tissu d'accès facile, et dont l'utilisation pour la reconstitution *ex vivo* de peau greffée chez les brûlés est déjà ancienne. C'est dire le considérable intérêt de la publication démontrant le potentiel prolifératif et la multipotentialité de cellules souches dermiques de souris [23]. Des *skin-derived precursors*, cellules souches murines, peuvent se différencier en neurones, cellules gliales, cellules musculaires lisses et adipocytes. Des précurseurs prélevés sur des scalps humains auraient eux aussi le pouvoir de se différencier en neurones. D'autres précurseurs également multipotents et susceptibles d'être cultivés de façon continue sans perdre leur capacité de reprogrammation ont été isolés par cytométrie en flux à partir d'épiderme de jeunes souris. Injectées à des blastocystes, ces cellules souches épidermiques témoignent d'une plasticité qui rappelle celle des cellules souches embryonnaires [24]. Il est probable que, dans les années qui viennent, d'autres sources de cellules souches somatiques dotées d'une certaine plasticité de différenciation seront dévoilées. Ainsi, la solution de la thérapie cellulaire est-elle peut-être en chacun d'entre nous.

Naturellement, les performances de ces cellules souches spécifiques dans la reconstitution des tissus dont elles sont issues, *a fortiori* dans leur aptitude de différenciation en d'autres types de lignage, restent souvent insuffisantes, probablement parce que l'on ne sait pas encore les maîtriser. Maîtrise signifie ici l'utilisation des facteurs de croissance, cytokines et facteurs de survie qui devraient permettre, pour chaque population cellulaire, d'assurer son expansion et d'orienter sa différenciation. Il est fort probable que le développement rapide des programmes de génomique fonctionnelle faisant suite au séquençage du génome humain permettra d'accroître nos connaissances sur l'éventail des facteurs permettant de contrôler la régénération tissulaire à partir de populations minoritaires de cellules souches. Dans l'avenir, par conséquent, il y a fort à parier que la combinaison de ces facteurs d'expansion et de différenciation, soit directement *in vivo*, soit *ex vivo*, appliquée à des cellules en culture, permettra d'augmenter considérablement les possibilités de cette véritable médecine régénératrice. Dans certains cas, l'efficacité d'une repopulation cellulaire exigera d'ajouter aux

cellules ainsi stimulées des transgènes leur assurant un avantage sélectif. Les réelles perspectives de ces approches ont bien été démontrées en ce qui concerne la régénération des tissus sanguins [25, 26] et du foie [27-29]. Évidemment, cette approche pourra être couplée à différents types de transfert de gènes dans des cellules en culture, qu'il s'agisse d'améliorer les caractéristiques des cellules en régénération ou de leur conférer un rôle thérapeutique qu'elles n'ont pas physiologiquement [26, 28].

Cellules souches embryonnaires versus cellules progénitrices des tissus différenciés

Les perspectives thérapeutiques ouvertes par l'utilisation des cellules souches humaines ont déclenché dans le monde un débat portant tant sur les intérêts respectifs que sur les enjeux éthiques de chacune de ces stratégies. Malheureusement, ces deux dimensions de la discussion sont souvent mal séparées. Les partisans des cellules souches embryonnaires s'évertuent parfois à diminuer les mérites possibles des cellules souches somatiques alors que ceux qui, pour des raisons religieuses ou éthiques, sont choqués par la destruction d'embryons humains pour isoler des cellules ES, ont tendance à parer la solution alternative de toutes les vertus. Bien évidemment, une telle idéologisation d'un débat scientifique l'obscurcit. L'objectivité oblige à reconnaître que personne ne peut à ce jour affirmer que les promesses de la médecine régénératrice cellulaire seront réellement tenues et, si oui, quand et à l'aide de quelles techniques. Les cellules souches embryonnaires humaines sont réellement pluripotentes et ont un important potentiel prolifératif. L'aptitude de ces cellules à se transformer en tissu cardiaque [30], hématologique [31] ou nerveux [32-34] a été maintenant confirmée. Cependant, on ne sait toujours pas aujourd'hui maîtriser leur différenciation complète en une population homogène qui puisse être transplantée chez des patients. La fonction de ces cellules différenciées *ex vivo* est incertaine, de même que leur durée de vie. Par exemple, des cellules insulino-sécrétrices obtenues à partir de cellules ES murines se sont révélées, *in vivo*, n'avoir que moins de 5 % des capacités normales de production d'insuline [35]. La persistance de cellules indifférenciées dans une population greffée fait courir de graves risques de développement tumoral car les cellules ES, y compris humaines, provoquent *in vivo* des tératomes [34, 36].

Les cellules souches somatiques, parfaitement immuno-compatibles avec la personne dont elles proviennent, ont certainement un potentiel tumorigène moindre. Elles ont déjà, pour certaines cellules progénitrices de la peau, du sang, du cerveau, du pancréas endocrine, des myoblastes [37] et des hépatocytes, été utili-

sées en clinique. Cependant, leur capacité proliférative peut être extrêmement limitée, comme dans le cas des cellules souches hématopoïétiques. Leur nombre diminue vraisemblablement avec l'âge [10], alors que les traitements intéresseraient, le plus souvent, des personnes âgées. Enfin, leur plasticité réelle est très certainement inférieure à celle des cellules ES, quoiqu'en partie compensée par la multiplicité de leurs origines possibles. Deux articles récents publiés en ligne par la revue *Nature* le 13 mars 2002 proposent même que l'apparente reprogrammation des cellules souches somatiques soit la conséquence d'une *trans*-détermination par d'autres cellules avec lesquelles elles fusionnent [38, 39].

A dire vrai, ces deux observations sont elles-mêmes à prendre avec précaution. En effet, elles ne font que démontrer l'aptitude de cellules souches embryonnaires et de cellules somatiques à fusionner, avec une efficacité faible, pour donner des hybrides somatiques tétraploïdes, et ne prouvent nullement que ce phénomène soit massivement en cause dans les propriétés des cellules souches somatiques diploïdes décrites précédemment, notamment des cellules souches épidermiques [24], des cellules souches dermiques [23], ou des MAPC d'origine médullaire [22]. De plus, la publication rapide *online* de ces lettres à *Nature*, immédiatement avant que ne débute le débat du Sénat américain qui doit statuer sur la question de la recherche sur les cellules souches et le clonage thérapeutique, laisse penser que, sans préjudice de leur valeur scientifique, elles s'intègrent à l'effort déployé par beaucoup de biologistes pour convaincre les parlementaires des États-Unis qu'il serait imprudent de trop miser sur les cellules souches adultes. De toute façon, dans le cas des cellules souches neurales adultes, la preuve définitive de leur potentiel thérapeutique dans différents modèles de maladies neurologiques, reste à apporter [40, 41]. Aussi, sur le plan purement scientifique, semble-t-il raisonnable de développer simultanément les deux approches, même si tout le monde ne peut qu'espérer que, *in fine*, le succès de l'utilisation des cellules souches adultes rende caduque l'emploi, à bien des titres (éthique, religieux et technique) plus problématique, de cellules nécessitant la destruction, voire la création à cette fin d'embryons humains.

Le clonage thérapeutique

La fabrication d'embryons humains par clonage pourrait avoir deux indications, deux finalités, l'une thérapeutique et l'autre reproductrice (→)[42, 43]. Dans le premier cas, il s'agit d'obtenir des cellules embryonnaires identiques sur les plans génétiques – et donc probablement immunologiques – à celles d'un malade en attente de greffes cellulaires pour une grande diversité de

maladies : affections neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, cancers, diabètes, insuffisances hépatocellulaires, etc.

La réalisation d'un tel programme nécessiterait de la part des biologistes une maîtrise précise de la différenciation de cellules souches isolées d'un embryon cloné, ce qui, nous l'avons vu, n'est pas encore le cas mais n'est pas impossible. Dans l'avenir, une personne atteinte d'une maladie de Parkinson ou d'un diabète demanderait dans son entourage familial un don d'ovocytes, ou bien les obtiendrait de donneuses, rémunérées ou non. L'équipe médicale remplacerait le noyau de ces ovules par celui d'une cellule quelconque de la personne à soigner et cultiverait l'embryon cloné ainsi créé pendant 6 à 7 jours dans les conditions du laboratoire jusqu'à sa transformation en blastocytes. A ce stade, les cellules du bouton embryonnaire constituent les précurseurs du fœtus proprement dit. C'est là l'origine des cellules souches embryonnaires, dont nous avons déjà longuement parlé. S'il est possible de leur commander de se différencier, en agissant sur les conditions de culture, en cellules du cerveau ou du pancréas, elles pourront alors être greffées au malade pour traiter sa maladie de Parkinson ou son diabète. La greffe ne devrait pas, en principe, être rejetée puisque les cellules greffées seront essentiellement identiques à celles de la personne receveuse.

Il faut noter que la description qui vient d'être faite d'un protocole de clonage à visée thérapeutique chez l'homme reste à ce jour très académique. En effet, plusieurs équipes ont tenté de reproduire le clonage par transfert nucléaire chez des primates non humains (singes macaques et Rhésus), mais sans succès. Selon des résultats rapportés par des journalistes scientifiques, les embryons clonés obtenus dégénèrent très rapidement, après quelques divisions seulement ; à leur niveau s'accumulent des anomalies chromosomiques dont la cause n'est pas comprise [44]. Cette analyse a été confortée à la fin du mois de novembre 2001 par la très médiatique annonce que la société américaine *Advanced Cell Technology* avait progressé dans la mise au point des techniques de clonage à visée thérapeutique. A y regarder de plus près (*The Journal of Regenerative Medicine* du 25 novembre 2001, une publication en ligne sur Internet), le transfert de noyaux de fibroblastes dans des ovocytes humains était toujours un échec alors que l'injection de cellules ovariennes du cumulus permettait, sur un total de 71 tentatives, d'aboutir deux fois à des embryons au stade 4 cellules et une fois à un embryon au stade 6 cellules. Dans tous les cas, ces embryons dégénèrent spontanément en 24 heures ou moins. Quand on se rappelle que les cellules souches embryonnaires sont isolées d'un blastocyte,

c'est-à-dire d'un stade du développement correspondant au 6^e-7^e jour après la fécondation, soit à plus de cent cellules, on réalise combien on est ici encore loin de l'obtention d'un embryon humain utilisable pour le clonage humain, qu'il soit thérapeutique ou reproductif.

Cela signifie que des recherches menées au nom du « clonage thérapeutique » se focaliseraient en fait aujourd'hui exclusivement sur la méthode de création d'embryons humains clonés, et ne participeraient en aucun cas à l'avancée des connaissances nécessaires pour créer les conditions d'une utilisation possible des cellules souches embryonnaires en clinique. Une telle recherche n'a donc, à ce jour, rien de « thérapeutique ». Selon certaines informations dont se fait l'écho la revue *New Scientist* du 16 mars 2002, reprenant les indiscrétions du *Wall Street Journal*, des scientifiques chinois ayant aisément accès à des milliers d'ovules humains auraient surmonté la difficulté et obtenu en nombre des blastocystes clonés dont ils auraient isolé des lignées de cellules ES. Aucune publication scientifique n'étant à ce jour faite de ces résultats, il faut certainement rester prudent. Cependant, admettons que l'information soit exacte et que l'on parvienne en effet à créer par transfert de noyau des embryons humains aussi aisément que des embryons de souris. Dans cette dernière espèce, le taux de succès dans l'établissement de lignées de cellules ES est de l'ordre de 3 % [45]. Cela signifie que, pour chaque malade à traiter par clonage thérapeutique, il faudrait débiter par l'établissement d'une culture de cellules somatiques du patient, avoir à sa disposition au moins une centaine d'ovules, procéder à autant de transferts nucléaires, prélever et amplifier les quelques dizaines de cellules de la masse interne des rares embryons obtenus, les différencier en le type cellulaire nécessaire, tester la qualité du matériel ainsi préparé, soigneusement éliminer toutes les cellules indifférenciées potentiellement tumorigènes... Pour chaque malade ! Ce scénario fait dire à la majorité des médecins, analystes lucides, qu'il s'agit là d'un scénario largement irréaliste, vaguement narcissique, qui ne saurait dans le meilleur des cas dépasser le cadre d'une thérapeutique expérimentale testée au prix d'efforts considérables chez des malades exceptionnels. De plus, la mise au point de la méthode permettant de produire par transfert nucléaire des embryons viables serait à l'évidence nécessaire pour quiconque voudrait faire naître des bébés clonés aussi bien que pour les thérapeutes cellulaires qui rêveraient d'avoir à leur disposition des cellules ES immuno-compatibles. Cet aspect de la question apparaît évidemment crucial aujourd'hui alors que se multiplient les déclarations d'intention de réaliser un clonage reproductif humain. La secte des raéliens a fondé une société de bio-

technologie dédiée à ce projet, *Clonaid*(→). Un groupe d'éminents biologistes de la reproduction mené par l'Italien Severino Antinori a également annoncé qu'il était mandaté par deux cents couples stériles pour parvenir à la production de bébés clonés à partir de cellules des pères stériles. Le Dr Zavos, collaborateur américain d'Antinori, nous a fait miroiter pour le 25 décembre prochain la perspective d'une nativité d'un nouveau genre, celle d'embryons humains clonés. Ces deux entreprises possèdent des atouts pour réussir. Les raéliens ont à leur disposition des centaines de jeunes femmes « volontaires » pour donner des ovules et prêter leur utérus afin qu'y soient transférés les embryons clonés. Quant à Antinori et à ses collègues, ils disposent d'une solide expérience clinique en biologie de la reproduction. Le seul obstacle rencontré par ces candidats cloneurs est qu'ils sont en fait, selon toute vraisemblance, encore incapables de fabriquer à ce jour, nous l'avons vu, des embryons humains clonés normaux. Le jour où la technique aura été mise au point pour les besoins du clonage thérapeutique, si ce n'est déjà fait, elle sera publiée dans une revue prestigieuse et l'obstacle sera levé. Il ne faudra alors pas attendre longtemps avant que l'on annonce que des femmes enceintes portent des fœtus clonés.

Une autre inquiétude a trait aux risques d'instrumentalisation supplémentaire du corps féminin auquel ne manquerait pas de conduire une large utilisation du clonage thérapeutique. En effet, les équipes publiques ou privées réalisant ces expériences devraient alors disposer, nous l'avons vu, d'une grande quantité d'ovules humains. La demande créant inéluctablement un marché, au moins en de nombreux pays, on imagine alors que des femmes dans le besoin seraient enrôlées en nombre pour constituer des cohortes de donneuses d'ovules rémunérées. Elles accepteraient, par contrat, de se prêter à des stimulations ovariennes répétées, accompagnées du contrôle sanitaire nécessaire à la vérification de la qualité des productrices et de leur production.

Enjeux éthiques de la recherche sur les cellules souches isolées d'embryons surnuméraires

D'un point de vue éthique, l'utilisation d'embryons surnuméraires doit être totalement distinguée du clonage thérapeutique [46]. D'abord, parce qu'il n'y a là, ni risque de hâter le passage au clonage reproductif, ni crainte d'ouvrir la voie à un trafic d'ovules.

Dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, les embryons créés ne sont pas tous transférés dans l'utérus maternel. Aujourd'hui, le devenir des embryons non réclamés par les géniteurs reste en suspens. Toute recherche sur l'embryon aboutissant à sa destruction

(→) m/s
2001, n°5,
p. 604



rester exclue par la loi en France et dans de nombreux pays à travers le monde, force est cependant d'en déduire qu'à terme, c'est la destruction des embryons en surnombre qui est envisagée.

La déchéance d'embryons humains n'est d'ailleurs pas propre à la fécondation *in vitro*. Rappelons que dans les conditions naturelles, huit sur dix des embryons fécondés ne se développent pas et sont éliminés. Dans le cadre d'un projet de recherche évalué sur les plans éthique et technique, avec l'assentiment des géniteurs, la réalisation de recherches sur les embryons surnuméraires avant qu'ils ne soient détruits doit-elle être considérée comme une atteinte au respect dû à la nature humaine de l'embryon ? La reconnaissance de la dignité des personnes n'a jamais été un obstacle insurmontable à la réalisation de recherches biomédicales à tous les âges de la vie humaine, chez l'enfant, l'adulte ou le vieillard. Il est vrai que la particularité de la recherche sur l'embryon est qu'elle aboutit en général à sa destruction, ce qui la singularise totalement des autres formes de recherches sur l'homme. Cependant, cette objection tombe dès lors que la destruction de l'embryon est programmée indépendamment de tout projet de recherche.

En quoi serait-il plus respectueux d'un embryon humain de le détruire en le décongelant sans ménagement, plutôt que de le soumettre à une recherche de qualité dont on espère un accroissement des connaissances et des moyens de lutte contre l'infertilité, les maladies du développement et les syndromes dégénératifs ? Il y a là, me semble-t-il, un élément de continuité entre une vie qui n'advient pas et l'amélioration des conditions d'établissement d'autres vies humaines dans le futur qui rappelle la greffe d'organes de donneurs morts, où des personnes disparues passent à des personnes vivantes en difficulté des « témoins » de vie. Les embryons surnuméraires qui n'ont pas été utilisés par leurs géniteurs, et n'ont pas été donnés à d'autres couples, ne se développeront pas et ne seront donc plus jamais associés à un projet humain, sauf éventuellement dans le cadre d'un programme de recherche thérapeutique. Il ne semble donc exister aucune contradiction entre le sentiment d'une singularité de l'embryon humain et l'emploi d'embryons, sinon voués à l'élimination, dans des projets de recherche de haute qualité scientifique et morale.

En conclusion

Les perspectives ouvertes par l'utilisation des cellules souches pluripotentes humaines sont considérables, tant sur le plan des connaissances que sur celui des applications médicales. Cependant, il est juste et honnête de dire

qu'au plan médical, il ne s'agit encore que d'un espoir qui est loin d'avoir été définitivement validé.

Pour l'avenir, la question est donc, d'une part, d'évaluer le champ thérapeutique réel d'utilisation des différents types de cellules souches et, d'autre part, de décider de la légitimité morale des diverses techniques y recourant. Il sera alors essentiel de prendre une décision consciente et lucide dépassant sans les nier les interrogations éthiques soulevées. ♦

SUMMARY

Stem cells and regenerative medicine

The goal of regenerative medicine is to replace aged and (or) damaged cells by fully functional and well tolerated young cells. This strategy could revolutionize the treatment of various degenerative diseases in the future. Stem cells, either from differentiated tissues (somatic stem cells) or from early embryos (embryonic stem cells), are especially suitable for this type of cell therapy. However, more work remains needed before stem cells-based therapies are fully available to treat patients. In particular, embryonic stem cells are oncogenic, and then should be properly differentiated before transplantation. Plasticity and ability to proliferate of several types of somatic stem cells appear to be limited. As for so-called "therapeutic cloning", that is to say derivation of embryonic stem cells from embryos produced by nuclear transfer, it still encounters considerable technical and theoretical difficulties. The ethical concerns raised by these different approaches are of different natures and can only be discussed at the light of the real prospects opened by their implementation. ♦

RÉFÉRENCES

1. Thomson JA, Itskovitz Eldor J, Shapiro SS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998 ; 282: 1145-7.
2. Shambloot MJ, Axelman J, Wang S, *et al.* Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 13726-31.
3. Vogel G. Bush squeezes between the lines on stem cells. *Science* 2001 ; 293 : 1242-5.
4. Vogel G. The hottest stem cells are also the toughest. *Science* 2001 ; 292 : 429.
5. Solter D, Gearhart J. Putting stem cells to work. *Science* 1999 ; 283 : 1468-70.
6. Doetsch F, Caillé I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999 ; 97 : 703-16.
7. Goudl E, Reeves AJ, Graziano MSA, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult



- primates. *Science* 1999 ; 286 : 548-52.
8. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000 ; 228 : 1660-63.
 9. Rietze RL, Valcanis H, Brooker G, Thomas T, Voss AK, Bartlett PF. Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain. *Nature* 2001 ; 412 : 736-9.
 10. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, Kaspar B, Stein SA, Gage FH. Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 2001 ; 411 : 42-3.
 11. Ferrari G, Gusella-De Angelis G, Coletta M, et al. Muscle regeneration by bone-marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998 ; 279 : 1528-30.
 12. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al. Bone marrow as potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999 ; 284 : 1668-70.
 13. Körbling M, Katz RL, Khanna A, et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 738-46.
 14. Brazelton TR, Rossi FMV, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain : expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000 ; 290 : 1775-9.
 15. Mezey E, Chandross KJ, Harat G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain : cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science* 2000 ; 290 : 1779-82.
 16. Gussoni E, Soneoka Y, Stricklan CD, et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999 ; 401 : 390-4.
 17. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001 ; 7 : 430-6.
 18. Pittenger MF, Mackay A, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999 ; 284 : 143-7.
 19. Liechty KW, Mackenzie TC, Shaaban AF, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after *in utero* transplantation in sheep. *Nat Med* 2000 ; 6 : 1282-6.
 20. Tomita S, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999 ; 100 (suppl 19) : 247-56.
 21. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001 ; 410 : 701-5.
 22. Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, et al. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 337-46.
 23. Toma JG, Akhavan M, Fernandes Karl JL, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : 778-84.
 24. Liang L, Bickenbach J. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineage during development. *Stem Cells* 2002 ; 20 : 21-31.
 25. Bunting KD, Sangster MY, Ihle HN, Sorrentino BP. Restoration of lymphocyte function in Janus kinase 3-deficient mice by retroviral-mediated gene transfer. *Nat Med* 1998 ; 4 : 58-64.
 26. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, De Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)X1 disease. *Science* 2000 ; 288 : 669-72.
 27. Mignon A, Guidotti JE, Mitchell C, et al. Selective repopulation of normal mouse liver by fast/CD 95-resistant hepatocytes. *Nat Med* 1998 ; 4 : 1185-8.
 28. Mitchell C, Mignon A, Guidotti JE, et al. Therapeutic liver repopulation in a mouse model of hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1597-602.
 29. Guidotti JE, Mallet VO, Mitchell C, et al. Selection of *in vivo* retrovirally transduced hepatocytes leads to efficient and predictable mouse liver repopulation. *Faseb J* 2001 ; 15 : 1849-51.
 30. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 407-14.
 31. Kaufman DS, Hanson ET, Lewis RL, Auerbach R, Thomson JA. Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 10716-21.
 32. Su-ChunZhang, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O, Thomson JA. *In vitro* differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotech* 2001 ; 19 : 1129-33.
 33. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotech* 2001 ; 19 : 1134-40.
 34. Björklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 2344-99.
 35. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001 ; 292 : 1389-94.
 36. Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency for prolonged periods of culture. *Dev Biol* 2000 ; 227 : 271-8.
 37. Menasché P, Hageg AA, Scorcini M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001 ; 357 : 279-80.
 38. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*, advance online publication, 729, 13 March 2002.
 39. Tarada N, Hamazaki T, Oka M, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous fusion. *Nature*, advance online publication, 730, 13 March 2002.
 40. Anderson DJ. Stem cells and pattern formation in the nervous system : the possible versus the actual. *Neuron* 2001 ; 30 : 19-35.
 41. Temple S. Stem cell plasticity-building the brain of our dreams. *Nat Rev* 2001 ; 2 : 513-20.
 42. Kahn A. Clone mammals, clone man ? *Nature* 1997 ; 386 : 199.
 43. Kahn A. Le clonage thérapeutique. *Biofutur* 2001 ; 213 : 45-6.
 44. Pennisi E, Vogel G. Clones : a hard act to follow. *Science* 2000 ; 288 : 1722-7.
 45. Rossant J. A monoclonal mouse ? *Nature* 2002 ; 415 : 667-8.
 46. Kahn A. Aspects éthiques du clonage humain à finalité thérapeutique et de l'utilisation des cellules souches embryonnaires. *Bull Acad Natl Med* 2000 ; 184 : 1221-6.

TIRÉS À PART

A. Kahn