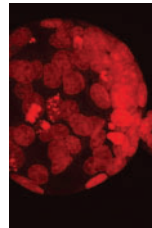


« Turning stem cells into cures » ou la réponse d'Arnie à Georges W.

Laure Coulombel



Dès 1996, le Congrès américain a interdit le financement par des fonds fédéraux de recherches sur l'embryon humain. Toutefois, en 1999, le Département de la santé (DHHS), considérant que les « cellules embryonnaires » ne peuvent être assimilées à un embryon au sens strict du terme, annonça son intention de financer la recherche sur les cellules ES humaines (ESh). C'était sous la présidence de Bill Clinton, et un an après l'établissement par J.A. Thomson des premières lignées de cellules ESh, connues sous le nom de H1 et H9 [1]. Les choses n'allèrent pas rester longtemps en l'état après l'élection très controversée de Georges W. Bush, Président des États-Unis en janvier 2001, qui s'y oppose presque immédiatement, et, en août 2001, restreint le financement fédéral uniquement à l'utilisation de lignées de cellules ESh créées avant 21 heures le 9 août 2001 [2]. Comme *Médecine/Sciences* s'en est fait régulièrement l'écho [2, 3], démocrates et républicains tentèrent à la chambre des représentants ou au Sénat d'assouplir la législation par exemple en soumettant un « *Stem Cell Research Enhancement Act of 2005* » autorisant la création de nouvelles lignées ESh à partir d'embryons n'ayant plus de projet parental (ce que la législation Française autorise par dérogation depuis la publication en 2006 du décret d'application de la loi de Bioéthique de 2004) [3]. Mais G.W. Bush, entre-temps réélu sur une ligne rigoriste, mit son veto à cette initiative en juillet 2006 en exaltant le credo de base partagé par l'église catholique et plusieurs églises fondamentalistes réformées : l'embryon est déjà une personne dès la fécondation et, à ce titre, il bénéficie de la protection totale de

la vie accordée à toute personne¹.

Déjà des répercussions sur la bibliométrie des chercheurs

Quelle alternative à cette impasse législative fédérale qui, personne n'en doute, perdurera jusqu'à la fin du mandat de G.W. Bush en 2008, même si la majorité à la Chambre des représentants et au Sénat est désormais démocrate ? Si l'on en croit un article de *Nature Biotechnology* [4], ce veto aurait déjà des répercussions sur la bibliométrie des chercheurs nord-américains dans un domaine où les brevets se négocieront au prix fort dans les prochaines décennies. S'expatrier professionnellement *to « have fun » - and funds -*, certains l'ont fait, notamment à Singapour (où le *Singapore Stem Cell Consortium* leur offre des conditions luxueuses [5]) (Neal G. Copeland, David Lane, Axel Ullrich, Jean-Paul Thiery, plus près de nous...). D'autres s'engagent dans l'opposition classique états-unienne entre État fédéral et États fédérés, et comme I.L. Weissmann en Californie, ses collègues à New York (*New York Stem Cell Foundation*), Miami (*Stem Cell Institute at University of Miami*), ou dans le Missouri (*Missouri Stem Cell Research and Cures Initiative*, adoptée le 7 novembre 2006 [6]), bataillent localement et sollicitent les investisseurs privés et les États pour contourner l'inflexibilité

médecine/sciences et Inserm
U602, Hôpital Paul Brousse,
94817 Villejuif Cedex,
France.
lcoulombel@
medecinesciences.org

¹ « ... in our zeal for new treatments and cures, America must never abandon our fundamental morals. If this bill would have become law, American taxpayers would, for the first time in our history, be compelled to fund the deliberate destruction of human embryos. And I'm not going to allow it [...] As science brings us ever closer to unlocking the secrets of human biology, it also offers temptations to manipulate human life and violate human dignity. Our conscience and history as a nation demand that we resist this temptation. America was founded on the principle that we are all created equal, and endowed by our Creator with the right to life... » [3].



présidentielle, sa main-mise sur les Agences fédérales, et créer des instituts indépendants. Il en résulte un morcellement et une hétérogénéité des financements, des législations, et des infrastructures, imposant des contraintes supplémentaires aux chercheurs et compliquant les collaborations.

Le projet californien sur les cellules souches

C'est dans ce contexte que fut conçu en novembre 2004 le projet californien sur les cellules souches. Dès 2003, le gouverneur de Californie, Gray Davis, avait autorisé l'utilisation de cellules ESh et de cellules souches adultes quelle qu'en soit la source, et la création de nouvelles lignées à partir d'embryons sans projet parental, y compris celles obtenues après le transfert d'un noyau somatique. Cela sous réserve que ces recherches soient approuvées par un comité *ad hoc*. En 2004, pour échapper à l'immobilité fédérale, l'État de Californie soumet au vote de ses administrés le *California Research and Cures Bond Act*, ou « Proposition 71 » [3, 7]. Cette proposition autorise l'État de Californie à souscrire un emprunt de 3 milliards \$ sous forme de bons obligataires pour financer la recherche sur les cellules souches en Californie, particulièrement les projets qui ne peuvent pas être financés par l'argent fédéral. L'objectif est la mise au point de stratégies thérapeutiques, diagnostiques et technologiques pour soulager les patients souffrant de maladies chroniques et de séquelles accidentelles. Une majorité (59 %) des électeurs californiens dirent oui. Une forte opposition existe néanmoins, et un recours a été déposé dès le lendemain du vote pour déclarer la proposition 71 non constitutionnelle. Les opposants ont été déboutés en avril 2006, mais ont fait appel de ce jugement devant la Cour suprême de Californie qui ne tranchera qu'au printemps 2007.

Le CIRM

Cela n'a pas interdit la création officielle en avril 2006 du CIRM (*California Institute for Regenerative Medicine*). Administré par un conseil de 29 membres, *the Independent Citizens Oversight committee* (ICOC), assisté de 3 sous-comités, présidé par Zach Hall², le CIRM est une « agence de moyens » chargée par l'État californien d'organiser et de financer la recherche sur les cellules souches. Pendant son mandat de 10 ans, le CIRM a la liberté de financer tous les aspects de la recherche sur les cellules souches, il a des ressources importantes et un financement stable (350 M \$ par an). Il devra se doter de structures administratives et de procédures spécifiques au travail sur les cellules souches, dont la rédaction d'une nouvelle version de la législation californienne sur l'utilisation des cellules souches, et veiller au respect de l'interdiction du clonage reproductif. Il est soumis à quelques contraintes, dont une durée de vie limitée, la gestion de problèmes complexes de propriété

intellectuelle, et l'obligation de fonctionner totalement indépendamment des institutions fédérales. Il faut réaliser qu'aux États-Unis, aucun bâtiment, aucun équipement ni aucun matériel (hotte, centrifugeuse, simple pipette...) acquis ou fonctionnant grâce à des fonds fédéraux ne peut être utilisé pour un travail sur les cellules ESh, ce qui complique considérablement la vie quotidienne du chercheur américain et risque d'engloutir 10 % du budget du CIRM (273 M \$).

Probablement peu inquiets sur l'arbitrage de la Cour suprême, six généreux donateurs consentirent l'achat anticipé de quelque 12 M \$ d'obligations pour permettre au CIRM de lancer ses premiers appels d'offres en avril dernier, et le Gouverneur Arnold Schwarzenegger (fraîchement réélu en novembre 2006) annonçait un prêt de 150 M \$ en juillet dernier pour lancer le programme « *jump start initiative* ». Quelques mois plus tard, le CIRM publie son rapport de prospective « *turning stem cells into cures* » pour les 10 prochaines années. Ce document de 150 pages, rédigé par un comité de 10 personnes, est une synthèse des auditions de près de 70 personnes (chercheurs, cliniciens, étudiants, associations de patients, représentants de la société civile), vient d'être approuvé début décembre 2006 par l'ICOC [8].

Une finalité à long terme

Ce plan stratégique a une finalité à long terme clairement thérapeutique « apporter la preuve de concept clinique que des cellules dérivées de cellules ESh peuvent restaurer une fonction dans une pathologie », ce qui implique de poursuivre jusqu'à un essai de phase II. Cet objectif peut paraître relativement modeste (une seule maladie), mais reflète bien l'opinion de la communauté scientifique internationale sur ce qu'il est raisonnablement possible d'accomplir avec les cellules souches embryonnaires humaines dans la prochaine décennie. C'est tout l'intérêt de la lecture de ce document, qui, en des termes mesurés et accessibles à tous, fait une synthèse de l'état de la science dans cette discipline, expose les difficultés auxquelles se heurtera l'utilisation thérapeutique de ces cellules, ce qu'illustrent deux publications récentes de la littérature [9], et propose des pistes de recherche. La répartition du financement de la recherche dans le temps et entre les différents acteurs, et notamment la part non négligeable du financement réservé au débat sociétal sur ces questions, est également instructive. À ce titre, le document insiste sur l'importance d'une information précise du public, en adéquation avec la réalité scientifique, évitant les effets d'annonces irréalistes, instruit par les faux espoirs et vrais drames suivis du brusque désamour subit il y a peu par les thérapies géniques. Une coquette somme de 32 M \$ sera réservée aux études d'ordre éthique et aux relations science-société, sans oublier 6 m \$ pour le site web ! Outre l'objectif principal énoncé ci-dessus, 9 autres sont décrits et justifiés.

1. Certains ont une finalité clinique évidente : proposer des protocoles de phase I utilisant des cellules souches (ESh ou adultes,

² Zach Hall a été directeur au NIH (*National Institutes of Health*) du *National Institute of Neurological Sciences*, puis vice-doyen de l'université de Californie à San Francisco, et dirige maintenant la société de biotechnologie *Envivo pharmaceuticals*.

ce n'est pas précisé) dans deux à quatre autres maladies, et parvenir à des essais précliniques chez l'animal dans 6 à 8 maladies. Le choix des pathologies n'est pas arrêté. Trois autres objectifs sont des prérequis pour une application clinique et seront menés en parallèle : (a) le développement de protocoles d'induction d'une tolérance immunitaire de ces cellules greffées qui permettraient d'échapper à un traitement immunosuppresseur (60 M \$). La création de lignées ESh « à façon », par exemple par transfert d'un noyau somatique du patient à traiter (mal nommé clonage thérapeutique), étant irréaliste à large échelle ; (b) Le développement de procédures GMP (*good manufacturing practices*) ; (c) le développement de biomatériaux, substrats des greffes cellulaires *in vivo* (87 M \$).

2. L'accent est mis sur l'urgence qu'il y a à créer de nouvelles lignées ESh porteuses d'une anomalie génétique, qui permettraient d'analyser les mécanismes à l'origine des handicaps, mais aussi de détecter de possibles molécules pharmacologiques. L'objectif est de dériver ces lignées à partir d'un transfert nucléaire de noyaux somatiques (par exemple de cellules buccales) mais aussi d'imaginer des alternatives au don d'ovocytes (42 M \$). Dans ce cadre, l'exploration du développement embryonnaire à partir des ESh, en particulier celui des gamètes, sera rapidement développée (18 M \$).

3. Une recherche cognitive est aussi prévue : identification des molécules contrôlant l'autorenouvellement et le potentiel oncogénique des cellules ESh, décryptage du contrôle épigénétique, définition des différents progéniteurs intermédiaires entre cellules pluripotentes et différenciées.

4. Bien entendu, on attend des chercheurs que leurs succès attirent des capitaux privés, c'est d'ailleurs l'un des dix objectifs, et il apparaît en seconde position.

La chronologie du financement dans le temps, la répartition entre chercheurs fondamentaux et cliniciens, ne doivent rien au hasard et s'organisent en 4 phases, recherche fondamentale, recherche préclinique, développement préclinique et recherche clinique.

Le CIRM disposera de 350 M \$ par an, et l'essentiel du financement se fera de façon classique *via* des appels d'offres sur projets, thématiques ou non. Les trois premières années (2006-2009) seront dévolues à la recherche fondamentale et deux appels d'offres lancés en août dernier se font dans le cadre de l'initiative *jump start* (136 M \$ sur 4 ans) ; l'un de ces projets au titre évocateur, « *SEED grants*³ », lancé en août dernier, encourage les idées nouvelles sans obligation pour la recevabilité du dossier de résultats préliminaires, l'autre « *comprehensive* » est destiné à des chercheurs seniors dont le projet est déjà bien engagé. L'ensemble du financement de ces appels d'offres non thématiques totalise 223 M \$.

Le CIRM souligne deux écueils : le coût important des études précliniques, qui, contrairement à d'autres domaines, ne

seront pas financées par les laboratoires pharmaceutiques, très frileux pour s'investir sans assurance de succès (rentabilité) dans les études utilisant les ESh. L'ensemble du développement préclinique et de la recherche clinique disposera de 50 % du budget (1,5 billion \$). Le texte insiste également sur le peu de chercheurs ou d'assistants de recherche actuellement formés à la biologie des cellules souches, et une large dotation sera consacrée à cet enseignement (295 M \$).

Perspectives

À l'heure où ce texte est rédigé, on peut espérer des élections à mi-mandat un assouplissement de la législation fédérale. Quoiqu'il en soit, on reste impressionné par la pugnacité et la réactivité de nos collègues américains, qui, en deux ans, ont levé des fonds privés importants, et contourné l'interdit fédéral pour poursuivre leurs recherches. La création du CIRM en est un exemple, d'autres vont suivre. Mais l'accord de coopération qui vient d'être signé (novembre 2006) entre le CIRM et le MRC anglais, à la pointe de la Recherche européenne en ce domaine, sont autant d'exemples du dynamisme de cette recherche, et, même si personne ne se hasarde à promettre une application thérapeutique directe, les connaissances acquises profiteront de toute façon à notre appréhension des stratégies médicales réparatrices. ♦

« *Turning stem cells into cures* » or the answer of Arnie to George W.

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. Chneiweiss H. Sur les sentiers escarpés des montagnes de bioéthique Épisode 2 : les brumes du vocabulaire. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 374-6.
3. Chneiweiss H. Une barrière technique ne peut être la solution à une question éthique. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 820-2.
4. Site internet de la maison Blanche. <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2006/07/>
5. Owen-Smith J, McCormick J. An international gap in human ES cell research. *Nat Biotechnol* 2006 ; 24 : 391-2.
6. Kintisch E. US politics. Scientists look to Missouri to show the way on stem cells. *Science* 2006 ; 314 : 737-9.
7. Site de Institute of molecular and cell biology : <http://www.imcb.a-star.edu.sg/index.html>
8. Site internet du CIRM. <http://www.cirm.ca.gov/pressreleases/2006/08/08-02-06.asp>
9. Roy NS, Cleren C, Singh SK, et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1259-68.

³ Scientific Excellence through Exploration and Development.