

Les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines

par

M. Alain CLAEYS, Député de la Vienne

Rapport n° 3498 Assemblée nationale - n° 101 Sénat - consultable sur les sites Internet AN et Sénat

La biologie cellulaire est au cœur de l'actualité car elle porte en elle à la fois l'espérance de nouveaux traitements, mais aussi des menaces d'eugénisme. L'attention nouvelle dont fait l'objet la cellule humaine se focalise depuis une dizaine d'années sur les cellules souches.

Résumé

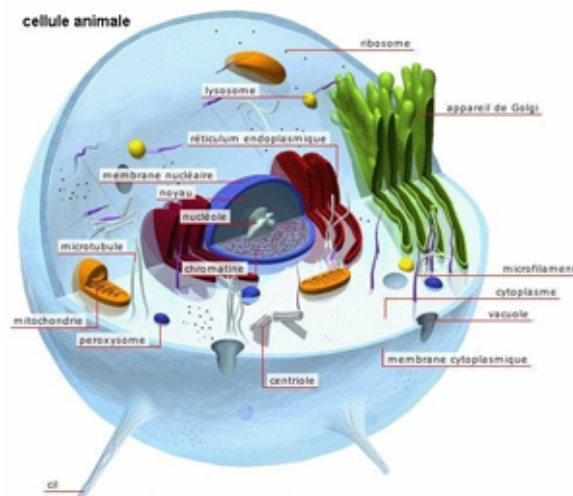
La « révolution génomique » n'a pas tenu ses promesses

La « révolution génomique » des années 1990 n'a pas débouché sur l'élucidation des fonctions du gène, ni sur le développement de thérapies géniques. Celles-ci restent encore aujourd'hui très largement au stade expérimental, malgré quelques succès et, notamment celui de M. Alain Fischer et de Mme Marina Cavazzana-Calvo, dans le traitement du syndrome des « bébés bulles ». La prise en compte de l'environnement des gènes a abouti au développement du concept d'épigénétique. Celui-ci, étudiant les modifications génétiques non codées par les séquences d'A.D.N., a suscité un renouveau de la biologie cellulaire.

Les cellules sont alors apparues comme les unités centrales du monde vivant, certaines d'entre elles étant capables de se diviser pour maintenir leur nombre constant et constituant les cellules souches.

Elles se distinguent selon leur capacité à

se transformer en cellules spécialisées (différenciation) : cellules souches totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. Elles se différencient aussi selon leur origine, en cellules souches adultes ou embryonnaires.



Source : Le grand dictionnaire terminologique
Office québécois de la langue française

se transformer en cellules spécialisées (différenciation) : cellules souches totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. Elles se différencient aussi selon leur origine, en cellules souches adultes ou embryonnaires.

Les cellules souches adultes

Des cellules souches adultes, comme celles de l'épiderme, de la moelle osseuse et du sang, sont connues depuis longtemps. Certaines sont assez faciles à obtenir, comme les cellules souches hématopoïétiques, à partir de la moelle osseuse ou du sang périphérique.

Les autres demeurent difficiles à identifier et à caractériser. Leur éventuelle plasticité, c'est-à-dire leur capacité de différenciation, est au centre d'une controverse scientifique.

Les cellules souches embryonnaires

Ce sont des cellules issues des premières divisions du zygote. Elles sont totipotentes car elles peuvent recréer un organisme entier

si elles sont isolées. Leur découverte est récente (1981). Elles ont été isolées pour la première fois en 1998 par M. James Thomson et son équipe de l'Université du Wisconsin.

Les cellules souches embryonnaires peuvent être obtenues à partir d'embryons « surnuméraires » recueillis à l'occasion de tentatives de fécondation *in vitro* (F.I.V.), après un diagnostic préimplantatoire, à partir d'embryons congelés sans projet parental, ou par transposition nucléaire.

La culture de ce type de cellules pose encore de multiples problèmes. Les milieux de culture ne doivent pas contenir de produits animaux, leur différenciation peut avoir tendance à échapper au contrôle, et une instabilité génomique peut survenir.

Les applications potentielles des cellules souches

Les applications potentielles des cellules souches seront, à terme, probablement nombreuses. Mais il faut actuellement se départir de quelques idées fausses.

En effet, contrairement à ce qui est parfois annoncé, il ne sera pas possible, au moins à court terme, de guérir, grâce aux cellules souches, des affections aujourd'hui incurables. Cependant, quelques applications de thérapie cellulaire existent déjà en matière de régénération des cellules du sang et des cellules de la peau, et de traitement de certaines affections cardiaques. Les cellules souches du sang de cordon ombilical permettent déjà de soigner des maladies graves, comme les leucémies aiguës, mais les greffons de sang de cordon sont de trop petite taille pour soigner des adultes.

La transposition nucléaire consiste à faire fusionner un ovocyte énucléé avec une cellule somatique. Il faut ensuite extraire des cellules de la masse interne du blastocyste ainsi créé pour essayer d'en dériver des lignées de cellules souches embryonnaires. Leur génome sera alors identique à celui de la cellule somatique. Une seule équipe au monde a aujourd'hui réussi à créer de cette façon un

blastocyste, sans avoir cependant pu en dériver de lignées de cellules souches embryonnaires.

Un certain nombre d'applications sont théoriquement envisageables : possibilité de mieux connaître les maladies humaines, en créant des lignées de cellules souches caractéristiques de différents états pathologiques ; meilleure compréhension des mécanismes de l'embryogenèse, permettant de mieux prévoir les avortements spontanés ou les fausses couches ; élaboration de nouveaux instruments de recherche pour trouver, par criblage systématique de molécules, des médicaments inédits.

Une application importante sera la thérapie cellulaire par transplantation allogénique ou autologue de cellules souches, qui pourrait être utilisée dans toutes les maladies dégénératives comme le diabète, la maladie de Parkinson ou l'infarctus du myocarde.

La transposition nucléaire est fondamentalement différente du clonage reproductif car, même si elle débute par un transfert de noyau, son but est de créer des lignées de cellules souches embryonnaires et non un être humain.

Compte tenu des incertitudes et des ignorances qui dominent encore ce domaine, dix ans après la naissance de Dolly, premier mammifère créé par clonage reproductif, et huit ans après la première dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires humaines, la recherche doit être poursuivie.



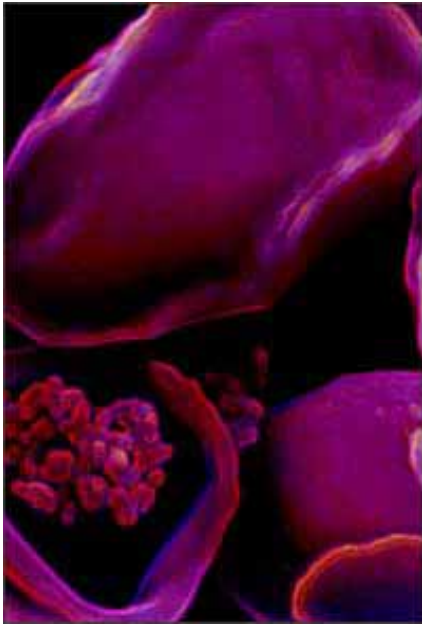
La nécessité de poursuivre la recherche

Pour pouvoir s'épanouir, cette recherche doit être protégée de la pression médiatique, la longueur de son processus ne s'accordant pas avec le temps médiatique.

La France doit s'investir fortement dans ces deux domaines (cellules souches adultes et cellules souches embryonnaires), sous peine d'être distancée par certains de nos concurrents internationaux dont les efforts sont importants.

Notre pays souffre d'une faiblesse des

moyens financiers et humains consacrés à cette recherche, maintenant régie par les dispositions de l'article 25 la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Celles-ci sont ambiguës car elles interdisent la recherche sur l'embryon tout en prévoyant des possibilités de dérogation pendant une période de cinq ans. Les dérogations sont subordonnées à la condition que les



recherches soient susceptibles de « *permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable* ». Il est nécessaire d'avoir des dispositions plus claires et moins complexes. Les dispositions adoptées en 2002 en première lecture, prévoyant l'autorisation de la recherche sur l'embryon issu de fécondation *in vitro* à certaines conditions (abandon du projet parental, non réimplantation), étaient meilleures. Par contre, la création de l'Agence de la biomédecine pour contrôler ce secteur est un apport très positif de la loi de 2004.

La France doit fortement investir dans ce domaine, et la transplantation nucléaire doit être autorisée avec un dispositif de contrôle rigoureux.

Au niveau européen, la situation est très diverse. En effet, si trois pays (Royaume-Uni,

Suède et Belgique) autorisent la transplantation nucléaire, d'autres interdisent toute recherche en la matière (Autriche, Pologne, Irlande) ou n'ont pas adopté sur ce point de législation (Malte, Chypre, Estonie).

Le Royaume-Uni est l'un des pays les plus actifs dans ce domaine, grâce à sa législation souple, à l'efficacité de son autorité de régulation en matière de protocoles de recherche, et à l'importance des fonds investis. Une consultation publique sur le don d'ovocytes vient d'y être lancée.

La disparité des situations des pays en Europe a été la source de difficultés pour l'élaboration du 7^{ème} Programme cadre de recherche et de développement (P.C.R.D.), dans la mesure où plusieurs pays nouvellement entrés dans l'Union européenne sont hostiles aux cellules souches embryonnaires.

Les Etats-Unis n'interdisent ni le clonage reproductif ni la transposition nucléaire. Les fonds fédéraux ne peuvent pas financer des recherches impliquant la création ou la destruction d'embryons, mais uniquement les lignées de cellules souches existant le 9 août 2001. Les fonds privés peuvent soutenir tous les types de recherches. Les Etats commencent aussi à financer ces recherches, à l'instar de la Californie qui va y consacrer 3 milliards de dollars sur dix ans, suite au vote en 2004 de la Proposition 71.

Les pays d'Asie pourraient connaître des succès importants en matière de recherche sur les cellules souches dans les années à venir. Disposant de scientifiques d'un excellent niveau, le vivant est au cœur de la stratégie de développement de beaucoup d'entre eux. Il est ainsi, notamment, de Singapour et du Japon, alors que la Corée du sud ne semble pas avoir encore surmonté les conséquences de la fraude scientifique de M. Hwang Woo-suk en 2004 et 2005.

Les défis éthiques

Outre la lutte contre la fraude scientifique, la poursuite de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines nécessite de relever deux défis éthiques : celui du don d'ovocytes et celui de la marchandisation du vivant.

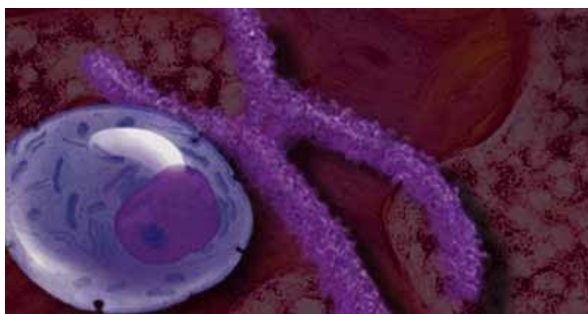
↳ *Le don d'ovocytes*

La transposition nucléaire nécessite de pouvoir disposer de très nombreux ovocytes. Si elle se développe, il y a un grave danger que les femmes, surtout les plus vulnérables d'entre elles, puissent être ainsi transformées en vendeuses d'ovocytes. Ce qui est inacceptable. Les risques physiques, bien réels, du don d'ovocytes doivent aussi être très sérieusement pris en compte.

Il faut donc que la commercialisation des ovocytes soit absolument écartée. Ce don doit être très strictement réglementé selon les principes suivants : interdiction à une mineure de faire un tel don, consentement préalable et éclairé, gratuité du don (interdiction de la rémunération), remboursement des frais occasionnés, compensation des salaires non perçus, suivi médical *post don* remboursé à 100 %, recueil des ovocytes uniquement dans des centres publics, séparation totale des centres de recueil et des laboratoires de recherches, et anonymat total des donneuses pour les laboratoires de recherches.

↳ *La marchandisation du vivant*

Les brevets facilitent l'innovation et la diffusion de la connaissance. Les mêmes difficultés déjà rencontrées en matière de gènes se retrouvent avec les cellules souches et notamment avec les cellules souches embryonnaires où les brevets de l'Université du Wisconsin sont



dominants. Ils ne sont pas valables en Europe, l'Office européen des brevets (O.E.B.) ne délivrant pas actuellement de brevet sur les lignées de cellules souches embryonnaires pour des raisons éthiques.

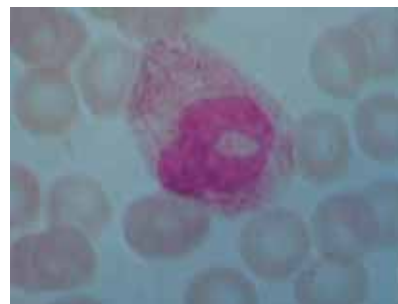
Il faut, comme en matière de gènes, autoriser seulement les brevets d'application, et écarter les brevets de produits, qui aboutiraient à breveter la connaissance. La brevetabilité des cellules souches doit donc être refusée.

Les défis sociaux et économiques

↳ *Les défis sociaux*

Avant d'y être contraint par l'avancée de la science, il est indispensable de commencer à étudier les conséquences possibles de l'introduction des thérapies cellulaires sur les systèmes de protection sociale et sur leurs modes de

financement : qui seront les bénéficiaires éventuels de ce type de médecine ?



Quelles seront les modalités de financement d'un traitement par thérapie cellulaire ? Les éventuelles futures thérapies cellulaires, traitements strictement individualisés, ne risquent-elles pas d'entraîner une logique d'assurance individuelle ?

↳ *Les défis économiques*

L'absence d'investissement de capitaux privés dans ce secteur rend les financements publics nécessaires, lesquels devront être à la fois conséquents et pérennes pour permettre à ce domaine de se développer.

Trois principes devraient être conciliés :

- la liberté du chercheur, qui doit connaître les limites que la société entend fixer à son activité,
- les droits des malades et des personnes handicapées à voir atténuer leurs souffrances et accroître leurs espoirs de guérison,
- le respect de la personne et du corps humain.

Décembre 2006