

Cellules souches; l'heure d'une réflexion objective

Les médias s'intéressent beaucoup au sujet des cellules souches, et les débats politiques aux Etats-Unis, en Angleterre et en Allemagne sont animés. Les émotions sont attisées par des slogans ou des clichés d'embryons provocants. C'est le moment d'entamer la discussion en Suisse également. Elle portera sans aucun doute également sur les conseils en vue de la prochaine loi sur les transplantations. Il serait bon que ces débats soient professionnels. Il est nécessaire d'avoir une explication des termes, des possibilités et des limites.

De quoi s'agit-il, et pourquoi la discussion est-elle actuellement si animée? En lui-même, le miracle de la vie est connu depuis fort longtemps. Nous «savons» depuis longtemps qu'un ovule fécondé peut donner un individu avec tous ses membres, son esprit et ses actes (fig. 1). Nous connaissons le phénomène voulant que la séparation accidentelle après les premières divisions cellulaires donne plusieurs individus (jumeaux univitellins, quadruplés), et donc que la totipotence n'est pas limitée à l'œuf qui vient d'être fécondé. Nous savons que les amas cellulaires «en désordre» au début de l'ontogénèse donnent des membres et organes, et donc que très peu de cellules doivent conte-

nir la potentialité de donner de nombreux organes. Pourquoi alors parler maintenant des cellules souches embryonnaires et adultes, et de leur utilisation potentielle? Il y a plusieurs raisons majeures à cela. Les possibilités apparemment illimitées de la médecine moderne contrastent avec les discussions «end-of-life» dans nos discours. Nos connaissances sur les relations biologiques sont en perpétuelle progression. Nous en savons aujourd'hui plus sur la régulation des phénomènes biologiques, la faisabilité technique du clonage et l'«inversibilité» de certains processus biologiques. Nous devons accepter cette réalité.

La régulation de la division et de la différenciation cellulaires nous devient de plus en plus familière. Nous connaissons les facteurs de croissance spécifiques du développement des organes, et sommes capables de forcer les cellules dans la direction voulue, p.ex. dans la myélopoïèse par le facteur de croissance stimulant les colonies de granulocytes, le G-CSF. Nous avons également appris que ces facteurs dits de croissance ne sont pas que des hormones de différenciation, mais de véritables facteurs de survie. Les cellules ne restent en vie à certains stades de leur développement qu'en présence de leur facteur. Ce qui permet à l'inverse d'obtenir des cellules dans des cultures in vitro, et de contrôler leur maturation dans une direction bien précise.

Correspondance:

Pr A. Gratwohl
Division d'Hématologie
Département de Médecine interne
Hôpital cantonal de Bâle
CH-4031 Bâle

hematology@uhbs.ch

Figure 1.
Développement de l'œuf fécondé à partir des premières divisions (totipotence), en passant par le blastocyste avec la couche externe et l'amas cellulaire interne (pluripotence) jusqu'au fœtus et à l'individu complet.

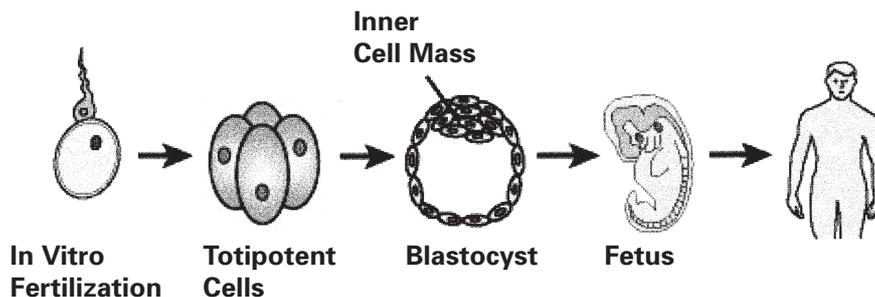


Figure 1

Figure 2.
Principe du transfert nucléaire. Le noyau d'une cellule somatique de n'importe quelle provenance est fusionné avec un œuf énucléé. Ce nouvel œuf diploïde est soit implanté, et deviendra un individu ayant l'information génétique du donneur du noyau (fig.1), ou alors évoluera in vitro jusqu'au stade de blastocyste. Les cellules de l'amas cellulaire interne peuvent se multiplier in vitro pour devenir des cellules d'organes spécifiques en vue d'une transplantation. Elles ont la même information génétique que le donneur du noyau.

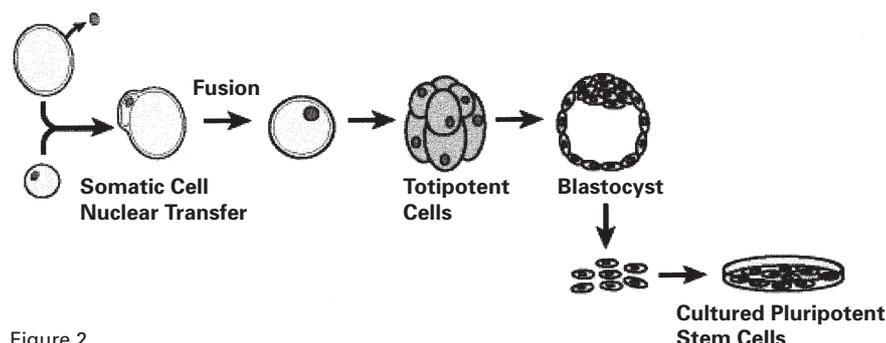


Figure 2

Figures de: www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm

La pensée a été influencée de manière décisive par deux travaux considérés comme «impenables» avant leur publication. Dolly, la brebis clonée, a fourni la preuve qu'un nouvel individu ayant un patrimoine génétique identique à celui du donneur peut être créé à partir de cellules somatiques. Cela montre (fig. 2) que la voie des objectifs thérapeutiques directs est ouverte. Des cellules identiques à celles du donneur peuvent ainsi être obtenues à partir du blastocyste, multipliées *in vitro* et utilisées pour l'organogénèse du donneur. Les médias insistent sur la possibilité de se cloner soi-même pour la postérité, ou de faire de l'élevage humain comme dans «Le Meilleur des Mondes» d'Aldous Huxley. Ce que nous savons actuellement de la santé de Dolly relativise ces craintes. Dans les discussions sur le clonage thérapeutique, la condition d'avoir toujours un œuf au départ donne lieu à quelques craintes.

La révolution dans le mode de pensée provient des travaux sur la différenciation des cellules B à l'Institut d'Immunologie de Bâle. Jusqu'alors, l'hypothèse était que l'évolution des cellules souches en cellules matures se fait à sens unique: prolifération et différenciation de la cellule souche jusqu'à la cellule finale. Mais il n'en va pas toujours ainsi. Dans certaines circonstances, les cellules peuvent corriger la voie qui leur était prédestinée, et l'inverser: des cellules censées devenir des lymphocytes B, ayant toutes les caractéristiques des lymphocytes B, peuvent redevenir des cellules souches et produire des granulocytes, des macrophages ou des chondrocytes. Avec le slogan «turn brain to blood», la plasticité des cellules souches est devenue un concept global. Nous savons aujourd'hui qu'à partir de cellules cérébrales, nous pouvons obtenir des cellules souches hépatiques, musculaires, adipeuses et sanguines, et inversement des cellules souches de tissu nerveux, hépatique, musculaire, cartilagineux ou pancréatique à partir de cellules souches hématopoïétiques. Nous pressentons les possibilités thérapeutiques pour renouveler des organes sièges de maladies dégénératives chroniques, ou obtenir des cellules souches d'un organe sain pour changer un autre organe malade. Nous savons des observations faites chez des patients après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, dans les organes desquels nous trouvons également des cellules non hématopoïétiques du donneur, que ces notions ne sont pas que théoriques.

Il ne sera pas facile de transposer ces vœux en traitement pratique. Après quelque 30 années d'expérience clinique avec la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, nous en connaissons les possibilités et les limites. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est un traitement bien établi. Plus de 50 000 transplantations de ce type sont effec-

tuées chaque année dans le monde entier. De graves maladies congénitales ou acquises du système hématopoïétique peuvent ainsi être traitées avec succès. Des cellules souches autologues, syngéniques ou allogènes de moelle osseuse, de sang périphérique ou de sang du cordon ombilical sont utilisées, mais la transplantation ne réussit pas toujours. Les principaux problèmes sont connus. Il s'agit de réactions immunologiques, dont rejet ou maladie «graft-versus-host». Ce sont des questions de rétablissement fonctionnel, il faut du temps jusqu'à ce que le système immunitaire travaille de nouveau avec toute la compétence voulue. La toxicité du conditionnement cause des problèmes. La maladie n'est pas toujours simplement éliminée, il y a des récurrences malgré la transplantation de cellules souches. Il est donc à prévoir qu'avec des cellules souches non hématopoïétiques, des complications du même type vont se présenter. Les questions immunologiques du rejet, de la maladie «graft-versus-host» et de récurrence seront au premier plan. Un autre problème, connu de la transplantation de cellules souches sanguines, est également à prévoir: il y a cellule souche et «cellule souche». Les cellules souches hématopoïétiques provenant de tissu fœtal ou du cordon ombilical ont une capacité de prolifération plus importante que celles de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un adulte. Les cellules souches sanguines ne sont pas identiques aux cellules souches médullaires. Les cellules souches du sang du cordon prennent plus de temps pour parvenir à maturation que celles de la moelle osseuse. La transplantation de sang du cordon d'un donneur compatible est la technique de choix chez le petit enfant. Chez l'adulte, les cellules souches du cordon ombilical ne suffisent pour l'heure pas pour un traitement sûr. Le nombre des cellules souches utilisées est trop faible, et leur multiplication *in vitro* n'est actuellement encore pas possible. Il s'avère qu'autant la qualité que la quantité des cellules souches jouent un rôle.

Les attentes et les grands espoirs se trouvent actuellement confrontés à de très nombreuses questions de principe, ou simplement d'ordre technique. Cela va de la «banque de sang de cordon ombilical» pour tout le monde à la naissance, en réserve pour des problèmes ultérieurs, à la question de savoir si les cellules souches d'individus adultes peuvent se différencier jusqu'au stade de la totipotence. Nous ne connaissons pas encore la réponse. Mais nous avons la certitude que d'autres surprises nous attendent, de mécanismes encore inimaginables. C'est pourquoi il est indispensable d'ouvrir la discussion, de soutenir et encourager la recherche dans ce domaine à tous les niveaux. Nous ne pouvons pas rester à l'écart en Suisse. Les interdictions n'arrêtent pas la

science. En tant que médecins, nous avons le devoir de trouver la meilleure utilisation de cette science nouvelle. Nous devons intégrer ces nouvelles connaissances dans notre manière de penser et d'agir, et ne pas simplement fermer les yeux. *Alois Gratwohl*

Cellules souches	= cellules ayant la capacité de se renouveler, de se différencier par division cellulaire
Clone	= plusieurs cellules/individus ayant absolument la même information génétique
Cellules souches toti-/omnipotentes	= cellules souches ayant la capacité de donner un individu entier
Cellules souches pluri-/multipotente	= cellules souches ayant la capacité de donner plusieurs organes différents
Cellules souches commissionnées	= cellules souches ayant la capacité de donner plusieurs cellules du même système de cellules
Autologue	= même individu
Syngénique	= jumeau univitellin
Allogène	= autre être humain
Xénogène	= autre être vivant (animal)

Bibliographie choisie

- Shamblott M, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:13726-31.
- Thomson J, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.
- Moore MA. Turning brain into blood – clinical applications of stem-cell research in neurobiology and hematology. *N Engl J Med* 1999;341(8):605-7.
- Alison MR, Poulson R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257.
- Wilmot I. Cloning in medicine. *Sci Am* 1998;279:58-63.
- Stem cells: A primer. National Institutes of Health. <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>