

Allocution de Mgr Bertrand Blanchet,
archevêque de Rimouski

Centre hospitalier régional de Rimouski

*Les cellules souches :
biologie et éthique*

30 novembre 2006

Table des matières

Introduction	3
1 Qu'est-ce qu'une cellule souche (CS)?.....	3
2 Catégories	3
2.1 Schéma (<i>Science et Vie</i> , novembre 2006).....	4
2.2 Cellules souches embryonnaires (CSE)	5
2.3 Cellules souches adultes (CSA)	5
3 Propriétés naturelles	6
3.1 Activités	6
3.2 Utilisation	8
3.3 Lien avec le clonage	8
4 Comparaison : Avantages et désavantages des CSE et des CSA	9
4.1 Les CSE.....	9
4.1.1 Avantages	9
4.1.2 Désavantages	9
4.2 Les CSA.....	10
4.2.1 Observations générales.....	10
4.2.2 Avantages des CSA	11
4.2.3 Désavantage des CSA	12
4.3 Au total, les CSA sont plus avantageuses	12
5 Banques de cellules.....	15
5.1 CSE	15
5.2 CSA	15
6 Position de différents pays (<i>cf. Agence française de biomédecine, La documentation française, septembre 2006</i>).....	16
6.1 Pays qui acceptent :.....	16
6.2 Pays qui acceptent :.....	16
6.3 Pays qui acceptent :.....	16
6.4 Pays qui refusent :	16
7 Le statut de l'embryon.....	17
Conclusion	17

Introduction

- Suscitent beaucoup d'espoir : possibilité de réparer n'importe quel organe endommagé?
- Exemple : les traitements contre le cancer visent à détruire les cellules tumorales. Est-il possible d'intervenir sur les cellules souches dont elles dérivent?
- « La quête des cellules souches est l'une des plus fascinantes aventures scientifiques de l'humanité. » (Axel Kahn)



1 Qu'est-ce qu'une cellule souche (CS)?

Une cellule capable de produire un autre type de cellule plus différenciée.

Certains de ses gènes sont à l'état quiescent jusqu'à ce qu'un signal leur indique qu'elles doivent évoluer en une cellule plus spécialisée.

« Le secret des cellules souches : l'art de générer toutes les autres. » (*Science et Vie*, novembre 2006)

2 Catégories

2.1 Schéma (*Science et Vie*, novembre 2006)

Voir :



CHAMBON Philippe, TOURBE Caroline, DUFOUR Clara. « Cellules souches : elles repoussent les limites de la vie ! », dans *Science et vie* 1070 (novembre 2006), p. 54-73.

2.2 Cellules souches embryonnaires (CSE)

- Prélévées sur l'embryon, au stade de blastocyste (4-6 jours) à partir du bouton embryonnaire d'où vont dériver les 3 feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme) qui donneront tous les tissus de l'organisme.
- Ces embryons peuvent être produits :
 - pour fins de recherche,
 - pour procréation médicalement assistée (embryons surnuméraires),
 - pour clonage thérapeutique.

2.3 Cellules souches adultes (CSA)

Elles ne sont plus embryonnaires mais elles n'ont pas les caractéristiques des cellules adultes définitives.

- Cordon ombilical, placenta, liquide amniotique
- Tissus adultes
Leur présence est connue depuis longtemps dans les tissus à régénération rapide : sang, moelle osseuse et peau. Aussi rétine, muscle squelettique (myoblastes), intestin, os (ostéoblastes), cerveau, pulpe dentaire, etc. Même des lipides issus de liposuction en contiennent une quantité significative. Donc à peu près dans tous les tissus de l'organisme.
- Cadavres
Des CS neuronales ont été extraites du cerveau humain quelques heures après la mort.

3 Propriétés naturelles

3.1 Activités

- Les CSE sont pluripotentes. Elles se divisent rapidement et constamment pour assurer la croissance de l'organisme.
- Les CSA sont partiellement spécialisées et sont habituellement maintenues à l'état quiescent (latent). Elles interviennent pour assurer le remplacement de cellules qui meurent naturellement (ex. : sang) ou lors de lésions de tissus.

Un signal (?) les met en activité. « Leur environnement direct – les cellules avec lesquelles elles entrent en contact – joue un rôle déterminant. C'est ainsi que le concept de " niche ", un terme à entendre au sens de niche écologique, fait son apparition, et se révèle fécond. » (*Science et Vie*, nov. 2006, p. 59)

La proximité de vaisseaux sanguins jouerait un rôle important.

cf. schéma *Science et Vie*, p. 61

Voir :



CHAMBON Philippe, TOURBE Caroline, DUFOUR Clara. « Cellules souches : elles repoussent les limites de la vie ! », dans *Science et vie* 1070 (novembre 2006), p. 54-73.

« Abrisées dans des " niches biologiques " (ici, l'os), les CS sont dans un état " semi dormant ". Si leurs cellules filles restent au contact de la niche, elles restent des CS (cas N° 1). Sinon, elles se spécialisent (cas n° 2). » (*Science et Vie, ibid.*)

« S'il arrive à ces cellules d'amorcer leur différenciation hors de toute nécessité de réparation, elles sont reconnues et détruites par une population spécifique de lymphocytes T pour éviter ainsi la formation de tumeurs. » (*Généthique, janvier 2003*)

3.2 Utilisation

Pour pouvoir les utiliser, il faut les prélever sur le blastocyste (CSE), ce qui entraîne la destruction de l'embryon. Les CSA sont prélevées dans l'un ou l'autre organe du corps.

Elles sont mises en culture pour obtenir des lignées cellulaires d'un grand nombre de cellules (Ex. : neuf malades qui reçoivent chacun 900 millions de myoblastes dans l'un des muscles de l'avant-bras. Espoir de guérir la dystrophie musculaire de Duchenne.)

Dans certains cas, la cellule injectée se différencie pour adopter la morphologie et le fonctionnement des cellules hôtes. D'où l'espoir de rétablir le fonctionnement normal de l'organe dysfonctionnel.

3.3 Lien avec le clonage

Clonage : insertion du noyau d'une cellule somatique dans un ovule énucléé (généralement du même individu pour éviter le rejet). On assiste à une sorte de reprogrammation du noyau : de cellule différenciée à une cellule totipotente.

Si le développement se fait normalement, on aura un blastocyste comme dans la FIV et comme dans les embryons surnuméraires.

- Deux types de clonage :
 - reproducteur : l'embryon devrait être un organisme adulte (clone). Jusqu'ici, impossible chez les primates.

- thérapeutique : les CSE sont utilisées dans l'espoir d'une guérison. Jusqu'ici, aucune guérison obtenue. Entraîne la destruction de l'embryon.

4 Comparaison des avantages et désavantages des CSE et des CSA

4.1 Les CSE

4.1.1 Avantages

- Elles sont les archétypes des CS pluripotentes. Cette potentialité fascine.
- Très flexibles (grande plasticité) : permettent d'obtenir le type de cellule désirée. Des expériences sur des animaux laissent croire que les CSE pourraient régénérer le muscle cardiaque, ce qui ne peut se faire en injectant des CSA car il en faudrait un trop grand nombre.
- Virtuellement « immortelles » : une même lignée cellulaire peut être cultivée indéfiniment avec les mêmes caractéristiques.

4.1.2 Désavantages

- Difficile de maîtriser la différenciation. Il faut les faire se multiplier avant qu'elles ne se différencient spontanément. « Nous sommes encore loin de savoir engager le devenir des CSE vers un seul et unique type cellulaire. » (M. Puceat, CNRS de Montpellier in *Généthique*, janvier 2005) Personne n'a encore su contrôler la différenciation *in vitro*.
- Problèmes de rejet éventuel lorsque les CS sont insérées dans un organisme – sauf dans le cas de clonage (encore irréalisé chez l'humain).
- Risque important de fabrication de tumeurs. Les CSE appartiennent à un embryon qui croit rapidement et où les mécanismes de contrôle ne sont pas les mêmes que dans un organisme adulte. « L'un des pionniers de la recherche sur les CSE aux États-Unis, le Dr Gearhart vient de concéder que les CSE humaines ne pourront vraiment jamais être utilisées en thérapeutique, du fait de leur risque cancérigène. » (*Généthique*, janvier 2003)

Toutefois, des tests sur l'animal permettent d'espérer la prévention de ces tumeurs « pourvu que les cellules soient cultivées en restant sous le contrôle de facteurs de croissance bien choisis ». (*Science et Vie*, nov. 2006). La recherche est récente car les premières lignées du CSE datent de 1998.

- La destruction d'un embryon
Tout dépend alors du statut qu'on lui donne.
(cf. 7 Le statut de l'embryon)

4.2 Les CSA

4.2.1 Observations générales

La plupart des cellules d'un organisme doivent être stables afin d'assurer un fonctionnement approprié. Mais certaines restent indifférenciées jusqu'à ce qu'un signal les induise à se spécialiser. Au fur et à mesure que les organes se forment, le potentiel de différenciation des CS se restreint. Mais il ne disparaît pas complètement.

Elle se sont révélées d'une plasticité (flexibilité) insoupçonnée : transplantées dans un organe différent, elles peuvent devenir différentes de ce pour quoi elles étaient initialement programmées. Exemples :

- Des CS neurales se différencient en cellules musculaires lorsqu'elles sont implantées dans un muscle. (*Généthique*, avril 2001)
- En 2004, une équipe du CNRS a démontré qu'il était possible d'obtenir des cellules cardiaques à partir de cellules adipeuses. (*Généthique*, mai 2005)
- Des chercheurs en ont trouvé dans tous les tissus de l'organisme, y compris le cerveau.
- Importance des CS contenues dans le sang du cordon ombilical. Car, « moins quiescentes que les CSA, leur plasticité se rapproche des CSE,

avec l'avantage qu'elles n'induisent pas d'effet tumorigène après transplantation ». (*Généthique*, décembre 2004)

D'après le *Journal of Experimental medicine* (2004), « collectées en faible quantité à la naissance, les CS de sang de cordon ont pu être augmentées *ex vivo* sans perdre de leur pluripotence et se différencier en groupes homogènes d'adipocytes, hépatocytes, ostéoblastes, chondroblastes, cellules cardiaques et cellules neurales... Ces CS sont parvenues à régénérer *in vitro* et *in vivo* de l'os, du cartilage, des cellules du foie, du cœur et des neurones. [...]

L'équipe de la Düsserdorf Medical School conclut que le sang de cordon « pourrait ainsi servir de source universelle pour la thérapie cellulaire, et ce, sans recourir aux embryons humains ou au clonage thérapeutique ». (*Ibid*)

D'où la formation de banques de cordon ombilical dans plusieurs pays.

4.2.2 Avantages des CSA

- Elles jouissent d'une plasticité (flexibilité) beaucoup plus grande qu'on avait cru.

« Il a été prouvé qu'une seule CS de moelle osseuse adulte peut contribuer non seulement à la formation de moelle et de sang mais aussi à la formation de foie, poumon, tube digestif, peau, cœur et muscle. Il existe maintenant plusieurs exemples de CSA avec une flexibilité pluripotente. » (*Généthique*, mai 2006) Donc, presque aussi flexibles que CSE.

- Leur activité d'induction est plus facile sur les tissus à réparer car elles sont déjà partiellement spécialisées.
- Elles ne provoquent pas de rejet, car elles peuvent provenir du même individu.

- Leur accès est généralement assez facile (à l'exception de cellules souches cérébrales).
- Contrairement au CSE, elles ne sont pas tumorigènes.
- Elles ne causent généralement pas de mal au donneur.

4.2.3 Désavantage des CSA

- Leur durée de vie est plus limitée (nombre de générations cellulaires plus restreint).
- Leur quantité est limitée. Exemple : dans le sang, le nombre de CS est d'environ 50 pour 1 000,000 de leucocytes. Leur aspect est extrêmement voisin de celui des monocytes et leur repérage est donc difficile. (*Gènéthique*, janvier 2001)
- Plusieurs types de CSA sont moins flexibles que les CSE (et moins flexibles que CS de moëlle épinière et de cordon ombilical). Elles peuvent être plus difficiles à reprogrammer pour former d'autres tissus.

4.3 Au total, les CSA sont plus avantageuses

- Elles constituent une solution « naturelle ». Elles existent déjà dans le corps comme un mécanisme de réparation « naturelle » de plusieurs tissus.

Les CSE proviennent d'un autre organisme, à une autre étape de son développement.

- Jusqu'ici les CSE n'ont été à l'origine d'aucune thérapie (tout comme le clonage dit thérapeutique). Les premières lignées de CSE remontent à 1998.

La recherche et les thérapies avec des CSA existent depuis plusieurs décennies. « Des milliers de personnes ont été guéries de maladies grâce aux CSA alors

qu'aucune ne l'a été avec CSE. » (Tadeusz Pacholczyk, Stem Cell Research and Cloning, in *Live the Truth*, Ed. Furton, 2006)

Quelques exemples :

- Blessure de la moelle épinière : Laura Dominguez
- Leucémie : Patrizia Durante
- Leukodystrophie de Krabbe : Gina Rugari
- Maladie de Parkinson : Dennis Turner

Les guérisons ne sont pas toujours complètes mais les bénéfices des thérapies avec les CSA sont indéniables.

- Dans l'article de *Science et Vie* de novembre 2006, les exemples de recherche et de thérapie effectuées présentement à travers le monde impliquent tous des CSA :

1^{er} : au Brésil, depuis 2001, Radowan Borojevic travaille à régénérer le tissu cardiaque défaillant.

Méthode : injection de CSA de moelle osseuse dans le cœur. 21 patients.

Résultat : « des patients en insuffisance cardiaque pour qui la greffe de cœur était l'opération de la dernière chance, ont vu leur état s'améliorer à un tel point que les médecins les ont finalement retirés de la liste d'attente ». (Dr Borojevic)

Mais si le tissu cardiaque semble régénéré en partie, ce n'est pas parce que les cellules souches injectées dans le cœur se transforment en cellules musculaires cardiaques. « Il semble que le milieu dans lequel baignent les cellules de la moelle renferme des molécules importantes pour la régénération des tissus. » (Dr Borojevic)

2^e : en France, Marc Peschanski expérimente depuis 10 ans avec des CSA sur la maladie de Huntington.

Méthode : greffe de CSA neuronales (neuroblastes) prélevées sur des fœtus. La boîte crânienne est ouverte et les cellules implantées dans le cerveau.

Résultat : d'abord 5 patients, dont 3 ont vu leur condition s'améliorer pendant 3 ans. Puis phase de déclin. Nouvelle cohorte de 30 patients (et de 30 témoins).

3^e : au Royaume Uni, Geoffrey Raisman travaille à régénérer la moëlle épinière.

Méthode : autogreffe d'une « niche » de CSA (cellules gliales engainantes, à l'origine des neurones olfactifs) issues de la muqueuse olfactive de patients paralysés. Dix patients ne souffrant que de sections médullaires très localisées.

Résultat : en 2007.

4^e : en Italie, Graziella Pellegrini développe une thérapie pour réparer les cornées endommagées (où une greffe est impossible).

Méthode : culture et greffe de CSA limbiques (à la frontière entre le blanc de l'œil et l'iris).
Plus de 200 patients.

Résultat : les cellules limbiques se différencient en cellules de la cornée, elles sont déposées sur un biofilm transparent puis greffées sur la cornée endommagée. Le résultat dépend de la gravité de la lésion.

5^e : au Canada, le Dr Jacques Tremblay du CHUL travaille avec des CSA sur la dystrophie musculaire de Duchenne.

Méthode : greffe de CSA musculaires (myoblastes) prélevées sur des donneurs sains, mises en culture pour multiplication et greffe sur le mollet (1 cm²). Amélioration de production de dystrophine.

Nouvel essai à venir : 9 patients recevront chacun 900 millions de myoblastes dans l'un des muscles de leur avant-bras.

5 Banques de cellules

5.1 CSE

- Les embryons surnuméraires abondent dans les pays où il y a FIV pour procréation médicalement assistée. Aux États-Unis : 400 000 embryons. En France : 24 000.
- Il y aurait une centaine de lignées de CSE (États-Unis, Angleterre, Asie).

5.2 CSA

- Pas de données sur les banques de moelle osseuse.
- Vive compétition entre banques de moelle osseuse et de sang de cordon ombilical.

Les banques privées, à but lucratif, réservent le cordon congelé à l'usage exclusif du nouveau-né dont il est issu (greffon autologue). En avril 2006, on relève 134 banques privées dans le monde, réunissant 240 000 unités. Elles sont interdites en France, en Espagne et en Italie. Leur essor est fulgurant en Asie, aux États-Unis et en Australie. Coût : entre 1 000 et 2 000 euros plus 100 euros par année de conservation.

Les banques publiques sans but lucratif et financées par la santé publique, stockent des greffons gratuits et non dirigés (greffon allogénique). Il y aurait, dans le monde, 54 banques publiques conservant 230 000 unités. (*Généthique*, juillet 2006)

- Il existe des banques de sang placentaire (une alternative à la greffe de moelle).
En France : 5 000 unités
Réseau international : 240 000 unités
- Aux États-Unis, des agences de congélation d'ovules. Environ 12 000 euros pour 12 ovules plus 4 000 euros pour la décongélation et la FIV. Mais « le rendement

des techniques de congélation des ovocytes matures est très mauvais ».
(Dr Pierre Jouannet, Cecos, Paris)

6 Position de différents pays (cf. Agence française de biomédecine, *La documentation française*, septembre 2006)

6.1 Pays qui acceptent :

- la création d'embryons à des fins de recherche
- l'utilisation d'embryons surnuméraires issus de la FIV
- l'utilisation des lignées cellulaires dérivées de ces embryons :
Belgique, Chine, Corée du Sud, Inde, Israël, Pays-Bas, Singapour, Suède, Royaume-Uni, trois États des États-Unis.

6.2 Pays qui acceptent :

- l'utilisation d'embryons surnuméraires issus de la FIV
- l'utilisation des lignées cellulaires dérivées de ces embryons :
Australie, Canada (note), Danemark, Finlande, Espagne, Grèce, Hongrie, Russie, France.

6.3 Pays qui acceptent :

- l'utilisation de lignées de cellules souches (mais non l'utilisation d'embryons) à des fins de recherche :
Allemagne, Italie, États-Unis (le financement par les fonds fédéraux est accepté seulement pour les lignées cellulaires dérivées avant 2001).

6.4 Pays qui refusent :

- l'utilisation d'embryons et de lignées cellulaires dérivées à des fins de recherche :
Autriche, Irlande, Norvège, Pologne et certains États américains.

7 Le statut de l'embryon

Les positions différentes des pays s'expliquent par la différence de statut qui est accordé à l'embryon. *Science et Vie* (novembre 2006) présente 3 façons de considérer ce statut :

- « Un amas de cellules indifférenciées peut être traité autrement qu'un fœtus. » Ainsi, l'embryon est considéré comme un matériau biologique qui peut être utilisé dans un délai de 14 jours après la fécondation. Position officielle en Grande Bretagne.
- « L'embryon est un être humain dès la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde et ne doit donc faire l'objet d'aucune manipulation. » Position de l'Église catholique et des conservateurs américains attachés à des valeurs chrétiennes.
- « La troisième " vision " considère que l'embryon est une personne dès lors qu'il s'inscrit dans un " projet parental ", statut que n'a plus un embryon conçu *in vitro* [...] Ce qui ouvre la voie aux recherches sur les embryons surnuméraires. »
- Appréciation



Conclusion

Priorité à l'utilisation des CSA :

- à la « solution naturelle » qu'elle constitue
- aux possibilités qu'elle offre
- au respect de l'embryon qu'elle permet

+ Bertrand Blanchet
Archevêque de Rimouski