

Et si nous rêvions de médecine régénératrice...

Marc Peschanski

INSERM/UEVE U 861, I-STEM, AFM, 5 rue Henri Desbruères Evry 91030 cedex, France
<mpeschanski@istem.fr>

Un éditorial consacré au futur des biothérapies, tel qu'il m'a été demandé par les collègues qui ont géré le dossier de cette revue qui leur est consacré, a aujourd'hui toutes les chances de ressembler à un catalogue à la Prévert. Des gènes aux tissus – si l'on excepte même les organes, dont les greffes ne sont pas encore unanimement considérées comme de la « biothérapie »... mais ce n'est manifestement qu'une question de temps pour que l'ingénierie tissulaire les rejoigne, supprimant du même coup toute raison de les isoler – chaque élément du vivant est devenu aujourd'hui l'objet de la recherche hyperactive d'utilisations thérapeutiques. Les protéines, largement devant tous les autres, taillent dès aujourd'hui des croupières aux composés pharmacologiques traditionnels puisque l'on prévoit dans les deux années qui viennent des mises sur le marché très nettement plus nombreuses pour les premières que pour les seconds. Les protéines thérapeutiques sont partout, anticorps monoclonaux, vaccins, leures biologiques, cytokines... rien n'arrête l'expansion d'un domaine dont bénéficient déjà des millions de patients de par le monde. Les protéines ne sont pas seules pourtant. La thérapie génique telle qu'on la concevait dans les années 1990 marque certainement le pas, malgré des succès dans certaines pathologies génétiques qui,

tout de même, justifient qu'on ne la néglige pas. Mais surtout, elle est aujourd'hui revenue spectaculairement au tout premier plan de la recherche thérapeutique avec une toute nouvelle catégorie de produits apparus il y a une petite dizaine d'années, les ARN, en particulier les petits ARN interférents dont on attend (déjà !) les premiers essais cliniques. Que des industriels se battent comme des chiffonniers pour les droits de chaque avancée dans le domaine est un signe de l'intérêt porté à cette nouvelle forme de thérapie génique dont les indications semblent quasiment illimitées, du cancer aux maladies auto-immunes, en passant par les pathologies à inclusions et les maladies liées à un gène dit « toxique ». La chirurgie du génome, encore plus récente, possède elle aussi des charmes aux noms enchanteurs, méganucléases... protéines à doigts de zinc... même si ces fées ne sont pas encore réellement sorties de la tour (d'ivoire bien sûr) de quelques biotechs !

Dans ce foisonnement d'idées et de recherches, dans cette pression qui s'exerce au quotidien pour que les « promesses des biothérapies » se traduisent en progrès médicaux largement distribués, la part qui revient aux cellules souches embryonnaires (ES) – et aux IPS (*induced pluripotent stem cells*), les cellules adultes reprogrammées qui retrouvent immortalité et

mt

Tirés à part : M. Peschanski

pluripotente et apparaissent, de ce fait, comme « ES-like » – peut sembler hautement paradoxale. Alors qu'il n'existe aujourd'hui, 10 ans après leur apparition dans le monde scientifique, aucun essai clinique (le premier est toutefois programmé pour cet été en Californie), l'attente qui s'exprime est énorme. Le terme de « médecine régénératrice » a même été, sinon créé pour elles, du moins accolé à l'utilisation thérapeutique de ces cellules – par un abus sémantique patent mais qui n'a pas résisté à l'attrait médiatique. Tout est écrit, quasiment au jour le jour, sur chacune des avancées, réelles ou fantasmagiques, des recherches sur ces cellules. Au moment d'écrire sur le futur des biothérapies, comme on m'y avait invité, cette situation paradoxale des cellules qui sont au cœur de l'activité de l'Institut que je dirige à Evry m'a finalement poussé à me concentrer sur la question qui me revient comme un leitmotiv presque lancinant des journalistes et du grand public : « *Les cellules souches vont-elles révolutionner la médecine ?* » J'ai donc pris le parti de me lancer ici dans une tentative de réponse... mais la prudence m'impose une note liminaire : je ne promettrai rien, je ne chercherai pas à faire croire, je ne tenterai pas de justifier... je ne ferai qu'exercer ici une activité parfaitement habituelle à tout scientifique, rêver tout éveillé !

De très nombreuses pathologies aboutissent à la perte, voire à l'absence d'un des éléments du corps, qu'il s'agisse d'une population cellulaire, d'un tissu ou d'un organe, sans pour autant que la vie en devienne immédiatement impossible. Le domaine théorique de la médecine régénératrice s'ouvre là où les capacités propres de l'individu à réparer le dommage sont dépassées, et les preuves du concept de restitution cellulaire, tissulaire ou organique ont déjà été apportées. La transfusion sanguine existe depuis un siècle, la greffe d'organe depuis un demi-siècle, la greffe de cellules souches (provenant de la moelle osseuse adulte) depuis trente ans, et on greffe actuellement chez des patients des cellules du pancréas, du cerveau, de la peau...

Quelles clés pour l'avenir apportent aujourd'hui les cellules souches embryonnaires dans le domaine ainsi défini, et plus particulièrement celui de la restitution cellulaire qui en est la première étape ? Ces cellules – que l'on isole de l'embryon au stade très précoce dit « blastocyste », entre le 5^e jour 1/2 et le 7^e jour 1/2 après la fécondation – possèdent deux attributs essentiels. Tout d'abord, elles prolifèrent de façon illimitée « à l'identique », c'est-à-dire en redonnant à chaque division au moins une nouvelle cellule souche identique à la cellule mère. Elles sont ainsi les seules cellules non pathologiques « immortelles » du corps humain. Ensuite, elles peuvent être induites à se « différencier », c'est-à-dire à devenir une cellule mature. Les cellules souches embryonnaires du blastocyste sont, de fait, les cellules mères de toutes les cellules de l'individu, de n'importe lequel des organes et des cel-

lules sexuelles. Auto-renouvellement infini et capacité de spécialisation illimitée explique que les cellules souches embryonnaires soient apparues comme le Saint Graal enfin atteint de la médecine régénératrice.

Envisageons donc, puisque c'est ici le jeu, ce que la médecine régénératrice fondée sur ces cellules pourraient nous donner dans les 5 ans qui viennent, puis dans les 20 ans et enfin, pour jouer jusqu'au bout, d'ici la fin du XXI^e siècle.

Développées dans des conditions utilisables par les chercheurs depuis 1998 – toutefois pas en France, il faut le rappeler, où la loi de 1994 totalement répressive sur les recherches sur l'embryon n'a été partiellement révisée qu'en août 2004 – les cellules souches embryonnaires entreront bientôt en phase d'essai clinique, selon ce que nous annoncent plusieurs sociétés de biotechnologie américaines. Il est relativement facile, donc, d'imaginer que les prochaines 5 années verront se multiplier dans des indications diverses ce que l'on appelle des essais cliniques « pilotes », destinés à apporter chez une poignée de patients la toute première preuve du concept d'une utilisation thérapeutique de ces cellules. Sur la base des recherches actuelles, on peut s'attendre à des essais dans des indications ayant déjà bénéficié de thérapies cellulaires efficaces, parmi lesquelles la maladie de Parkinson, le diabète ou la nécrose osseuse. Incidemment, même si cela sort du cadre de cet éditorial censé se focaliser sur les biothérapies, il est hautement probable que les cellules souches donneront en parallèle lieu beaucoup plus rapidement et massivement, au cours de ces premières années, à des applications très diverses. Il est en effet évidemment bien plus facile de manipuler les cellules *in vitro*, dans les laboratoires, que de les administrer chez les patients. Les cellules souches embryonnaires et leurs petites sœurs IPS sont déjà en train de pénétrer le monde des laboratoires industriels, celui de la recherche de nouveaux composés (petites molécules ou protéines) et de la toxicologie prédictive (y compris pour les produits cosmétiques), de la production de protéines et de la culture de virus spécifiques de l'espèce humaine, etc. Nous ne nous étendrons pas sur ces utilisations qui sortent du cadre de la médecine régénératrice, mais il est clair qu'elles n'auront rien de secondaires, et que leur mise en œuvre va être rapide.

Mais revenons à l'utilisation des cellules souches en médecine régénératrice, en passant à l'étape temporelle suivante. Une fois accepté le rêve d'un résultat positif de ces premiers essais pilotes, il est finalement possible de se lancer à prédire ce qui pourra se passer dans les 20 ans. Le maître mot de cette nouvelle étape sera alors « l'extension », celle des indications concernées et celle des populations de patients traités. L'extension des indications dépendra très directement de la capacité des chercheurs à guider les cellules souches embryonnaires vers les phénotypes cellulaires appropriés. On sait aujourd'hui orien-

ter les cellules souches embryonnaires de souris vers plus de 60 phénotypes différents, depuis les cardiomyocytes jusqu'aux cellules ciliées externes de l'oreille interne... En ce qui concerne les cellules souches embryonnaires humaines, le nombre exact de prétendants n'est pas déterminé mais plusieurs dizaines des 200 phénotypes principaux qui forment un organisme pourraient à terme devenir des outils potentiels de médecine régénératrice. Sans préjuger du rythme d'acquisition de ces connaissances pour les cellules humaines, l'exemple de la souris (dont les cellules souches embryonnaires sont explorées depuis 1981) permet de penser que le délai de 20 ans est raisonnable – voire « large » au vu de l'engouement des équipes de recherche pour ces sujets, garant de la rapidité avec laquelle tombent les résultats – pour écrire ce chapitre de la recherche. Il s'agira-là en grande partie d'une recherche fondamentale, consacrée à la définition des mécanismes intimes de la vie cellulaire et aux méthodologies de laboratoire permettant de les manipuler. On peut noter à ce sujet que la loi française de bioéthique, même révisée dans sa version de 2004, ne permet pas une telle recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires puisqu'elle soumet la délivrance d'une autorisation de travail (dérogatoire et temporaire) à la démonstration d'un « intérêt thérapeutique majeur ». Il pourrait donc bien s'agir, si cette restriction persistait, d'un futur... étranger.

L'autre caractéristique de cette recherche des deux prochaines décennies sera vraisemblablement l'extension du nombre de patients. Celle-ci pose un problème totalement différent du précédent, équivalent au chemin qui conduit de l'artisanat à l'industrie. Donner à des dizaines de milliers, voire à des millions de patients, accès à une thérapeutique échappe en effet inévitablement aux équipes de recherche très spécialisées qui réalisent les essais pilotes chez 5 ou 10 patients. Pour les cellules souches embryonnaires, cela passe probablement par l'établissement d'une banque de cellules internationale et centralisée, dans laquelle les médecins viendraient puiser quelle que soit leur nationalité et leur discipline. Le premier intérêt d'une telle banque serait de mettre à disposition de toute l'humanité le patrimoine commun que représentent les résultats de la recherche scientifique. La médecine régénératrice est aujourd'hui une médecine de pays riches, bien équipés et capables de payer des équipes de chercheurs et de cliniciens hautement spécialisés. Par la centralisation, paradoxalement, les cellules souches embryonnaires pourraient devenir l'outil de l'ouverture de cette médecine à toute la planète. Mais, de plus, une telle banque – dotée parce que centralisée des meilleures ressources technologiques, biologiques et humaines ainsi que du plus large réseau de collaborations – serait à même de donner aux patients la meilleure chance de recevoir les cellules les mieux appropriées à leur cas.

Cela permettrait notamment d'apporter un début de solution au problème majeur que représente le rejet immunitaire. Notre carte d'identité biologique, dite « haplotype HLA », repose sur la présence de marqueurs cellulaires dont le nombre est limité mais la combinaison propre à chaque individu. Des combinaisons de marqueurs proches chez le donneur et le receveur permettent à des greffes d'être mieux acceptées. Une banque internationale de cellules souches pourrait proposer un catalogue de lignées d'haplotypes différents, dans lequel chaque patient trouverait des cellules au moins partiellement compatibles. L'établissement d'une telle banque – sans doute de plusieurs milliers de lignées – représenterait une œuvre considérable pour le plus grand bénéfice de toute l'humanité, justifiant un effort international comparable à celui dédié il y a quinze ans au déchiffrement du génome humain. Il est possible que cette réalisation fasse appel non pas aux cellules souches embryonnaires elles-mêmes mais, si l'on parvient à maîtriser leur utilisation thérapeutique, à leurs petites sœurs les IPS. Obtenues à partir de la reprogrammation de cellules adultes, les IPS donneraient en effet accès à des lignées de cellules dont le patrimoine génétique pourrait être choisi. Cette technique permettrait ainsi de choisir les marqueurs du soi, les antigènes des complexes majeurs d'histocompatibilité, de chacune des lignées de cellules souches que l'on introduirait dans la banque, ce qui serait beaucoup plus efficace pour constituer un panel de lignées recouvrant la diversité des receveurs potentiels que de laisser cela au hasard des prélèvements d'embryons surnuméraires.

Et après ? la brume qui toujours masque les contours des rêves devient évidemment bien épaisse à un siècle de distance (qui envisageait le déchiffrement du génome humain en 1900 ?). On peut pourtant commencer à rêver de changer totalement non plus en quantité mais en qualité et de réaliser, après la greffe de cellules obtenues en laboratoire, celle d'organes créés eux-aussi totalement en dehors du corps humain. Il s'agira cette fois de combiner les avancées dans le domaine des cellules souches, avec celles de la chimie (et de la physique) des polymères implantables et, enfin, avec celles des outils informatiques et de communication. Si l'on peut obtenir tous les phénotypes cellulaires qui forment un organe, comment ne pas en effet envisager à terme de les associer pour recréer en laboratoire les organes déficients, dans toute leur complexité ? Modelés dans des matrices polymères, dirigés par des centres et des voies de contrôle intégrés parfaitement miniaturisés, les dérivés spécialisés des cellules souches donneront alors vie à de véritables organes bio-artificiels. Cœur, foie, muscles, peau, et pourquoi pas parties du cerveau et de la moelle épinière... l'homme réparé – non pas bionique comme les héros de séries télévisées, mais biologique – peut dès à présent être rêvé, alors même que nous ne pouvons créer les images de ce rêve qu'à l'aide des éléments que nous possédons

aujourd'hui. L'homme réparé est un rêve... du moins si l'humanité parvient en même temps à s'assurer par les changements sociaux nécessaires qu'une telle maîtrise profite à tous et pas, comme c'est le cas aujourd'hui de trop d'avancées scientifiques, à l'approfondissement des inégalités et des injustices qui transformerait alors cette maîtrise du vivant en cauchemar. Car l'homme « réparé » n'est pas loin, bien évidemment, de l'homme « créé », au goût et au service de son créateur...

Cette dernière éventualité donne évidemment une transition naturelle vers la conclusion qui s'impose à tout éditorial sur la médecine régénératrice : et l'éthique dans tout ça ? Combien de fois ai-je entendu cette question, durant ces années de combat pour que la loi française cesse de se plier à des dogmes religieux et mette enfin l'organisation réglementaire française au diapason des avancées scientifiques. Trop souvent, la question de « l'utilité thérapeutique » des cellules souches ne m'a été posée que dans l'optique d'une justification à l'utilisation scientifique d'un matériau présenté *a contrario* par les tenants de l'Eglise catholique comme inutile, ou du moins inutilisable... car sacré. Je dois avouer que j'ai à de multiples reprises répondu avec un certain agacement

à cette question dont la formulation ne m'apparaît pas pertinente, car la liberté qui doit être accordée à la recherche – dit autrement : l'encadrement organisé autour des chercheurs pour qu'ils explorent librement les domaines inconnus dans le domaine des cellules souches comme dans les autres – ne découle pas d'abord de l'utilité potentielle des résultats escomptés, si ce n'est du fait de l'accroissement des connaissances de l'humanité qu'elle offre. Alors, au terme de cet éditorial volontairement optimiste – et que les détracteurs pourront donc dire « scientifique » – il paraît utile de souligner encore que la recherche scientifique porte en elle-même une valeur éthique considérable, notamment parce qu'elle est un geste de solidarité que nous faisons envers les générations futures. Sa seule limite, absolue, doit être le respect de l'être humain vivant ou destiné à l'être. Il n'est de fait jamais question de remettre ce respect en cause lorsqu'on parle de l'utilisation de cellules souches à des fins thérapeutiques, si ce n'est – mais *a contrario* de ce que l'on nous reproche – parce que notre travail de médecins et de scientifiques est de créer les conditions pour que la maladie et la dégradation physiologique ne viennent plus nuire à ce respect.