

CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES, CLONAGE REPRODUCTIF, CLONAGE THERAPEUTIQUE :

DISCUSSION ET DISCERNEMENT BIOETHIQUES

par

Vincent GEENEN

*Directeur de Recherches au FNRS et professeur d'Embryologie à l'ULg
Centre d'Immunologie, Institut de Pathologie CHU-B23, Sart Tilman 4000 Liège*

◆ État objectif de la question

Notre connaissance des premiers stades du développement embryonnaire a beaucoup progressé au cours des dernières années, mais des zones d'ombre importantes persistent.

Dans l'espèce humaine, au 5^e jour après la fécondation, l'embryon, qu'on appelle à ce moment blastocyste, est composé d'un petit nombre de cellules multipotentielles : **les cellules souches embryonnaires** ou **ES**. Elles sont entourées par le trophoblaste dont dérivera le placenta (Fig. 1). C'est le blastocyste qui s'accôle à l'utérus maternel et qui s'y implante.

Un déficit d'implantation du blastocyste explique une grande partie des échecs de fécondation in vitro (FIV). Trente pour cent seulement des embryons obtenus par FIV et transférés dans l'utérus parviendront à se développer jusqu'au terme de la grossesse.

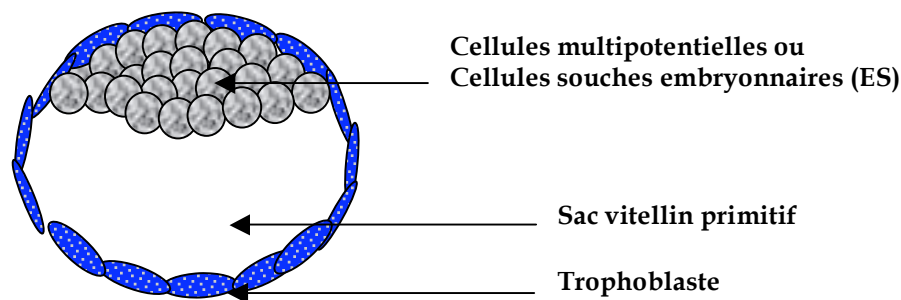


Figure 1: Schéma d'un embryon au 5^e jour après la fécondation (blastocyste)

a) Le clonage reproductif

En 1996 est paru le résultat du premier clonage reproductif d'un mammifère, la fameuse brebis **Dolly**, obtenue par reproduction asexuée. La technique, mise au point antérieurement chez les amphibiens, repose sur le transfert du noyau d'une cellule somatique adulte dans un ovule (cellule germinale femelle) dont le propre noyau a été ôté.

En quelques heures, le noyau transféré subit une « reprogrammation » qui lui permet de prendre le contrôle du développement embryonnaire jusqu'au stade de blastocyste.

Celui-ci est ensuite transféré dans l'utérus d'une brebis porteuse et il poursuit son développement jusqu'à obtention d'un clone, soit une brebis possédant un patrimoine génétique identique à celui de la brebis adulte dont était issue la cellule somatique.

A juste titre, la publication de cet article a eu un immense retentissement médiatique. Néanmoins, l'auteur principal de ce clonage de reproduction, le professeur Ian WILMUT de l'Institut Roslin en Ecosse, n'a eu de cesse d'insister sur le taux élevé d'échecs de la technique, sur les anomalies qui apparaissent dans certains organes des clones obtenus et sur le vieillissement accéléré des animaux clonés.

Depuis, le clonage de reproduction a été appliqué à d'autres espèces animales comme la vache, la truie et la souris.

Les essais de clonage reproductif de primates ont échoué; les chercheurs qui ont essayé de comprendre les raisons de cet échec ont mis en évidence des anomalies chromosomiques majeures dans les blastocystes clonés de primates.

Ces « monstruosités chromosomiques » illustrent l'influence fondamentale des facteurs épigénétiques (nucléaires et cytoplasmiques) sur la reprogrammation du noyau transféré dans l'ovule.

La reprogrammation nucléaire en quelques heures d'un noyau somatique n'équivaut pas à la programmation nucléaire des gamètes qui prend des mois (pour le gamète mâle) ou des années (pour le gamète femelle).

La nature de ces facteurs épigénétiques est encore largement inconnue et leur contrôle n'est pas envisageable avant longtemps.

C'est pour ces raisons que la communauté scientifique mondiale condamne de manière absolue toute idée de clonage reproductif appliqué à l'homme et considère comme un crime les tentatives proposées par des individus et des sectes aux motivations les plus suspectes.

b) Le clonage thérapeutique

Le « clonage thérapeutique » est un terme ambigu et impropre qui a été proposé par facilité pour désigner l'utilisation des cellules souches multipotentielles dérivées de blastocystes humains obtenus selon la même technique de départ, à savoir le transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovule préalablement énucléé (Fig. 2).

L'idée sous-jacente est d'utiliser les capacités de différenciation multiple des ES ainsi générées pour réparer des tissus adultes malades (maladie de Parkinson, diabète, cancers, infarctus, ...).

Cette voie a été explorée avec un certain succès dans des modèles animaux de ces maladies, mais son application se heurte à l'impossibilité actuelle d'obtenir des blastocystes humains en suivant cette technique.

Parallèlement, des recherches explorent de plus en plus la possibilité d'utiliser des cellules souches issues de sources ne passant pas par l'obtention de blastocystes par transfert nucléaire.

Les sources de cellules souches adultes sont principalement le sang de cordon ombilical, le sang lui-même, mais surtout la moelle osseuse.

Que leur origine soit embryonnaire ou adulte, les cellules souches ne se heurtent pas au problème du rejet immunologique et elles seront parfaitement tolérées par le système immunitaire du receveur puisqu'elles partagent le même patrimoine génétique. C'est évidemment le bénéfice thérapeutique de cette parfaite « tolérance » qui est recherché dans l'usage des cellules souches adultes ou des ES obtenues par transfert nucléaire.

Pour des raisons évidentes, un tel bénéfice n'existe absolument pas dans l'utilisation d'ES provenant d'embryons surnuméraires issus de FIV.

Glossaire :

Trophoblaste

Couche unicellulaire externe du blastocyste dont dérivera, dans un premier temps, le syncytiotrophoblaste invasif et le cytotrophoblaste. Ces deux dernières populations cellulaires constitueront ensuite la partie embryonnaire du placenta.

Cellule somatique

S'applique à toute cellule différenciée d'un organisme à l'exception des cellules germinales.

Cellule germinale

Cellule intervenant exclusivement dans le processus de reproduction des êtres vivants.

Gamète

Cellule au stade de différenciation ultime à l'issue de la méiose, ne comportant qu'un jeu de chromosome (cellule haploïde), prête à la fécondation. Gamète femelle : ovocyte ou ovule. Gamète mâle : spermatozoïde.

Epigénétique

Qualificatif s'adressant aux facteurs de contrôle d'expression de gènes à l'extérieur des gènes proprement dits. Ces facteurs incluent surtout des facteurs propres de la biologie nucléaire (du noyau) comme les protéines de la chromatine (histones) complexées à l'ADN, mais aussi des facteurs d'origine cytoplasmique.

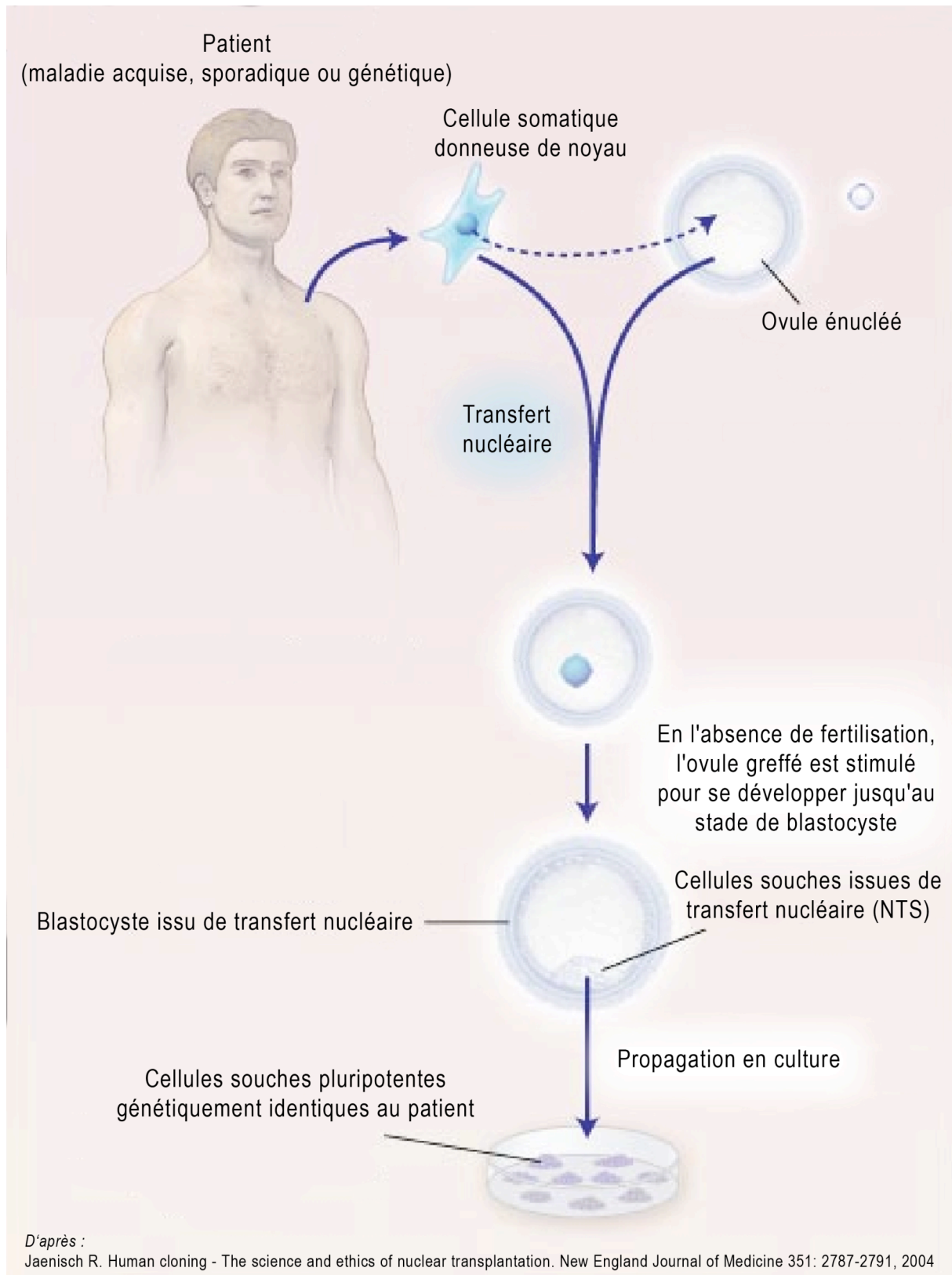


Fig. 2: Illustration de l'obtention d'un blastocyste et de cellules souches embryonnaires (ES).

Le noyau d'une cellule somatique adulte (« donor cell ») est isolé et transplanté dans un ovule (« oocyte ») préalablement énucléé. Après application d'une stimulation par champ électrique, la reprogrammation du noyau transplanté lui permettrait de contrôler l'évolution vers un blastocyste.

Les ES seraient ensuite isolées à partir de la masse cellulaire interne (« inner cell mass ») et propagées en culture. Comme ces ES sont génétiquement identiques au patient, leur usage thérapeutique après injection à ce dernier ne se heurterait pas au rejet immunologique et les ES transplantées seraient parfaitement tolérées par le système immunitaire du patient d'origine.

◆ Discussion et discernement bioéthique

La prise de position dans le vaste débat qui s'est ouvert autour des perspectives d'utilisation des ES à des fins thérapeutiques requiert que l'intervenant avance « à visage découvert ». Je précise donc que je suis chrétien et que j'ai été éduqué dans la religion catholique qui est toujours la mienne. Les éléments de l'analyse que je livre ici sont donc imprégnés à la fois par mes convictions religieuses et par mes connaissances scientifiques de biologiste du développement.

Sur un plan scientifique d'abord, les inconnues restent nombreuses :

L'obtention de blastocystes issus d'une transplantation nucléaire dans un ovule énucléé est-elle possible dans l'espèce humaine ou se heurtera-t-elle à des barrières naturelles infranchissables ?

Les ES dérivées de tels blastocystes pourront-elles être orientées convenablement vers le programme de différenciation requis pour leur usage thérapeutique ?

Les anomalies chromosomiques détectées dans les blastocystes « clonés » chez les primates ne doivent-elles pas inciter à une certaine prudence avant d'envisager une injection d'ES humaines « clonées » ?

A priori, l'usage de ces ES obtenues par transfert nucléaire ne se réduira-t-il pas aux maladies impliquant une zone topographique réduite de mort cellulaire (maladie de PARKINSON, infarctus myocardique, diabète de type 1, ...) ?

Sur un plan sociologique ensuite, un point important est la clarification des positions depuis quelques années.

La Communauté scientifique tout entière rejette le clonage reproductif, ainsi que l'idée même de l'appliquer à long terme. Les quelques voix qui se sont élevées en sa faveur émanaient de personnalités dépourvues de bagage scientifique, ainsi que d'individus, ou encore de sectes aux intérêts plus que douteux.

Force est d'ailleurs de constater que la majorité de ces voix isolées se sont tues depuis de nombreux mois.

Le deuxième point qui me semble encore plus fondamental concerne l'identité même du blastocyste provenant d'un transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovule prélevé chez une donneuse et préalablement énucléé.

Il ne s'agit pas ici de la création d'un embryon qui résulte, par définition, de la fécondation d'un gamète femelle par un gamète mâle dans le cadre d'un acte d'amour avec un projet parental sous-jacent.

Le terme de "création d'embryon" ne peut être appliqué à une technique de pure ingénierie cellulaire exercée en laboratoire, en dehors de tout projet parental. Cette technique n'implique ni la fusion de deux gamètes sexuels distincts, ni l'implantation intra-utérine au 6^e jour suivant la fécondation, ce premier moment de dialogue intime entre la mère et le blastocyste qui est peut-être le vrai début de la vie humaine.

Evoquer la crainte d'une porte ouverte vers le clonage de reproduction me semble aussi abusif dès le moment où le transfert intra-utérin d'un tel blastocyste est formellement proscrit. Toute introduction dans l'utérus et donc toute possibilité d'implantation d'un blastocyste issu d'un transfert nucléaire devraient être interdites par voie légale à l'échelle mondiale, et toute tentative de contourner cette loi devrait être sévèrement sanctionnée.

Une nouvelle terminologie ["ovasome" (fusion ovule-soma), "clonozygote" ou même "clonote" (par opposition à zygote, cellule-oeuf diploïde résultant de la fusion des gamètes), cellules souches humaines issues de transfert nucléaire (NTS), ...] est de plus en plus envisagée pour désigner ce qui est une *réalité* pour certaines espèces animales mais qui n'est encore qu'un *concept* pour l'espèce humaine.

Et pour conclure, je me permets de poser cette question à mes yeux essentielle : le recours à cette nouvelle terminologie n'est-il pas le seul moyen de justement protéger l'embryon et de ne pas traiter en *chose* (« réifier ») cette entité réelle dont est issue toute *personne*.

• • • • •

Enfin, il est évident aussi que les risques de dérives commerciales dans ce domaine sont très importants, depuis la récolte des ovules à partir des donneuses (volontaires ou rémunérées ?) jusqu'à la constitution des biobanques pour la conservation des ES issues de transfert nucléaire.

• • • • •