

THÉRAPIES CELLULAIRES DU DIABÈTE DE TYPE 1 : ESPOIRS ET SOUCIS ÉTHIQUES

par

A. FAGOT-LARGEAULT*

La découverte de la plasticité des cellules souches, adultes et embryonnaires [1, 2], a ouvert des perspectives séduisantes à la médecine, même si les études fondamentales ont encore un long chemin à faire avant qu'on puisse aborder avec confiance l'étape de l'application thérapeutique [3]. L'espoir d'avoir bientôt des banques de cellules bêta pancréatiques capables de sécréter de l'insuline, et la perspective, grâce à des greffes de ces cellules, de libérer un jour les diabétiques de type 1 à la fois de la routine astreignante des injections quotidiennes d'insuline, et des complications de la maladie diabétique, anime puissamment les chercheurs qui travaillent sur le diabète. Les résultats rapportés jusqu'ici sont pourtant équivoques [4]. Prenons donc quelque distance.

Les propriétés thérapeutiques des cellules souches [5] sont déjà utilisées depuis de nombreuses années dans deux indications : prélèvement, mise en culture, et réinjection de leurs propres cellules souches hématopoïétiques chez des malades atteints de leucémie, qui ont été mis en aplasie cellulaire par une chimiothérapie ; et prélèvement, mise en culture et greffe de cellules souches de leur peau chez des grands brûlés. Il s'agit là d'autogreffes.

Il y a également depuis quelques dizaines d'années des essais intéressants de traitement de maladies neurodégénératives (comme la maladie de Parkinson, ou la maladie de Huntington) par greffe de cellules nerveuses prélevées dans le mésencéphale de fœtus provenant d'interruptions de grossesses [6]. Il s'agit là de greffes dites allogéniques (allogreffes) : le receveur des cellules ayant un patrimoine génétique différent de celui du donneur, il existe alors un problème de possible rejet immunitaire du greffon par le receveur, ou d'agression des cellules du receveur par le greffon. Ces problèmes sont relativement maîtrisables pour le système nerveux central. Les résultats thérapeutiques expérimentaux obtenus dans les deux maladies citées sont encourageants.

* Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, Paris, France.

Si le principe des autogreffes (et/ou des allogreffes) de cellules souches hématopoïétiques a été en général bien accepté, les allogreffes de neurones prélevés sur des fœtus humains issus d'IVG ont suscité des discussions éthiques longues et difficiles, touchant les conditions du recueil des tissus fœtaux, l'information de la femme sur l'utilisation du produit de l'IVG à des fins de recherche ou de thérapeutique, son consentement à cette utilisation, l'information du receveur de la greffe sur le caractère expérimental de la procédure, et sur l'incertitude des résultats [7]. Les défauts méthodologiques de certains essais cliniques de thérapie cellulaire intracérébrale ayant abouti à des échecs ont été sévèrement critiqués, au motif qu'inclure dans des protocoles mal conçus des êtres humains souffrant de maladies graves est une insulte à ces personnes [8]. D'autre part, sachant qu'on recourt ici à une ressource rare, et qu'il faut des cellules provenant de cinq fœtus pour soigner un seul malade atteint de la maladie de Huntington, on a imaginé de possibles solutions de remplacement : xénogreffes (greffes intracérébrales de neurones de porc), ou allogreffes de cellules souches embryonnaires humaines (à condition d'avoir appris à maîtriser à la fois leur différenciation et leur prolifération). Ces solutions comporteraient encore le risque du rejet immunitaire, nécessitant le maintien du receveur de la greffe sous médication immunosuppressive, ce qui est malencontreux s'il y a par ailleurs un danger de prolifération tumorale des cellules greffées. Ces solutions auraient l'avantage de permettre la création de « banques » de neurones, ce qui pour les neurochirurgiens comme pour les malades serait plus confortable que l'actuelle sujétion aux aléas des interruptions de grossesse. Mais à ce jour, ces possibilités sont loin d'être opérationnelles.

Dans le domaine des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Huntington, Parkinson), les succès incontestables de la médecine dite reconstructrice sont donc essentiellement liés, actuellement, à l'utilisation de neurones (vivants) prélevés sur des fœtus (morts) suite à une interruption de grossesse. Cette pratique ne pose pas de problème juridique dans les pays où, comme en France, la loi autorise (voire, encourage) le prélèvement, sur les corps morts, d'organes ou de tissus en vue de transplantation à visée thérapeutique. La réflexion éthique a surtout porté sur les égards dûs à la personne donneuse du fœtus, et à celle qui reçoit la greffe. Le principal obstacle à la généralisation de cette stratégie thérapeutique est, selon l'expression de Marc Peschanski, sa « lourdeur logistique », puisqu'elle suppose l'organisation d'une « chaîne » continue de compétences pour acheminer et préparer le greffon dans un délai compatible avec le succès de la greffe.

Le recours aux thérapies cellulaires pour le traitement du diabète insulino-dépendant (ou diabète de type 1) pose des problèmes assez comparables à ceux que pose le traitement de la maladie de Parkinson. Dans un cas comme dans l'autre, il existe une stratégie thérapeutique standard (insulinothérapie d'un côté, L-Dopa et ses dérivés de l'autre) qui a fait la preuve de son efficacité, et dont les perfectionnements successifs ont assuré la bonne tolérance. Le recours à des thérapies expérimentales ne se justifie donc que dans les formes les plus sévères de l'affection, ou celles qui « échappent » au traitement après avoir été contenues par la thérapie médicamenteuse.

La transplantation d'îlots de Langerhans, c'est-à-dire de cellules pancréatiques endocrines productrices d'insuline, a été proposée à des patients diabétiques, dans le but de suppléer la sécrétion insuffisante de cette hormone par leur propre pancréas, tout comme la transplantation de neurones producteurs de dopamine a été proposée à des patients parkinsoniens, pour suppléer la sécrétion insuffisante de

dopamine par les cellules d'une région de leur cerveau appelée *locus niger*. Il est aujourd'hui avéré que, de la même façon que le malade parkinsonien peut, suite à la greffe, retrouver une fluidité comportementale qu'il ne connaissait plus, le malade diabétique peut, après la greffe, retrouver pour un temps un équilibre glycémique satisfaisant, sans avoir besoin de recourir aux injections quotidiennes d'insuline, ce qui rend cette voie thérapeutique très attractive. Mais dans un cas comme dans l'autre, la greffe fait appel à une ressource rare : le prélèvement sur des corps (morts) de cellules insulinosécrétrices (vivantes) est une technique délicate et de faible rendement, il faut en général plusieurs donneurs pour un seul receveur. D'autre part, il s'agit encore dans les deux cas d'allogreffe, comportant un risque de rejet immunitaire : le receveur doit donc être maintenu en état d'immunosuppression. D'où la quête de solutions alternatives : peut-on envisager la constitution de « banques » de cellules bêta pancréatiques mettant à la disposition des malades et des diabétologues une ressource relativement abondante de cellules à greffer ? peut-on construire des cellules à greffer qui n'offensent pas le système immunitaire du receveur ?

La timidité à l'égard des xéno greffes se justifie aujourd'hui par la crainte que des cellules animales (même produites avec soin, et « humanisées ») ne soient potentiellement dangereuses pour l'homme. Limitons donc l'investigation aux cellules humaines.

Une réflexion éthique approfondie a eu lieu dans de nombreux pays sur l'acceptabilité de produire des cellules embryonnaires humaines en vue de la recherche biomédicale, et sur les conditions dans lesquelles des cellules souches humaines peuvent servir à l'usage thérapeutique [9-13].

S'il existe au sein du pancréas adulte des cellules souches (dites « progénitrices ») capables de se différencier en cellules endocrines insulinosécrétantes, on peut imaginer une stratégie thérapeutique consistant à prélever ces cellules sur le malade diabétique, à induire leur différenciation et leur multiplication *in vitro*, et à les rendre au patient après différenciation. Il s'agirait alors d'une autogreffe, qui ne poserait pas de problème d'éthique particulier [14], à condition que le patient soit correctement informé des risques et incertitudes de la procédure, et pleinement d'accord pour les accepter.

Dans les pays où la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines [15] est autorisée (que ces cellules proviennent d'embryons « surnuméraires » abandonnés dans les congélateurs de la procréation médicalement assistée, ou de lignées de cellules souches embryonnaires importées), il paraît naturel que les chercheurs s'essaient à orienter la différenciation de cellules souches pluripotentes sur la voie de la formation de cellules insulinosécrétrices. Des lignées de cellules insulinosécrétrices humaines cultivées *in vitro* pourraient constituer une ressource suffisamment abondante pour fournir des greffons à tous les malades atteints de diabète sévère ou résistant aux traitements insuliniques disponibles. S'agissant d'allogreffes, il faudrait cependant recourir aux habituelles techniques d'immunosuppression. Il faudrait aussi démontrer que ces cellules ont *in vivo* le même comportement sécréteur qu'elles ont *in vitro*. Il faudrait enfin s'assurer que l'on sait maîtriser le risque de prolifération tumorale. Le lecteur peut se dire que c'est le rôle de l'expérimentation animale d'assurer solidement ces préliminaires, et il a raison sur le principe. Mais il semble que dans ce domaine de la recherche sur les cellules souches l'extrapolation d'une espèce à l'autre, et tout particulièrement de l'animal à l'homme, est souvent hasardeuse. En même temps, la pression des

espoirs thérapeutiques est forte. Il faut donc se dire que même après de solides études sur l'animal, le « passage à l'homme » (phase 1 des études cliniques) comportera un élément de saut dans l'inconnu dont les malades devront être rendus conscients.

Mais les problèmes d'intolérance immunitaire sont si préoccupants dans le diabète que la solution idéale, si elle était réalisable, serait probablement la mise à disposition des malades, atteints de diabète sévère, de possibilités de greffes autologues de cellules insulinosécrétantes. La technique du transfert de noyau d'une cellule somatique du receveur (le malade diabétique) dans un ovocyte, c'est-à-dire le clonage « thérapeutique », apparaît ici (du moins, en théorie) comme la voie royale. À l'objection que cette solution induit un risque d'exploitation de femmes « donneuses d'ovocytes », il a été répondu que la demande d'ovocytes suscitée par ce type de technique serait aisément couverte par les prélèvements réalisables sur des corps (morts) accidentés ou sur des pièces opératoires séparées du corps. Supposons que la collecte des ovocytes nécessaires soit réalisable dans des conditions socialement et éthiquement admissibles. Le transfert de noyau dans un ovocyte, qui permet la « reprogrammation » du noyau, aboutit à une cellule souche qui est à la fois immunocompatible avec le receveur potentiel de la greffe, et totipotente : elle est susceptible, en prenant le chemin de la différenciation, de fournir des lignées de cellules pancréatiques endocrines et insulinosécrétantes, que l'organisme du receveur pourrait tolérer.

Dans les pays où la loi interdit toute forme de clonage thérapeutique [16], les principaux arguments allégués en faveur de l'interdiction sont : (a) que la cellule obtenue par transfert de noyau est un embryon potentiel qui, s'il était implanté dans un utérus, serait susceptible de se développer pour donner un être humain complet ; (b) qu'on glissera donc très facilement du clonage thérapeutique au clonage reproductif. Bien que les deux arguments soient apparentés, ils ont une tonalité très différente. Le second est du type « argument de la pente glissante », et comme tout argument de ce type, il est facile à réfuter : nos sociétés ont toujours su fixer les limites à ne pas franchir, et sanctionner les contrevenants. Les grands textes de référence s'accordent sur ce point. Le premier argument repose sur le présupposé que la cellule obtenue par transfert de noyau a la dignité d'un embryon humain ; et celui qui considère qu'un embryon humain est déjà une « personne humaine » avec tous les droits de la personne jugera scandaleuse l'éventualité d'instrumentaliser cette cellule. Mais il est philosophiquement très contestable de confondre une « cellule humaine » avec une « personne humaine ». Le panel de citoyens malades ou parents de malades qui s'est prononcé avec modération, en France, en faveur du clonage thérapeutique [17] s'attache surtout à parer les « dérives commerciales » auxquelles pourrait donner lieu, par exemple, le don d'ovocytes. Il n'envisage pas les différences culturelles qui pourraient s'exprimer à l'occasion des développements d'une médecine reconstructrice.

Dans les pays où la loi autorise le clonage thérapeutique, en prohibant le clonage reproductif, les difficultés éthiques ne viennent pas des tentations qu'auraient les chercheurs de « glisser » vers le clonage reproductif. Les difficultés prévisibles viendront d'éventuelles divergences de vue sur la meilleure manière d'obtenir et de stabiliser des lignées de cellules préparées en vue de greffes. Ou bien les lignées cellulaires sont cultivées et stabilisées *in vitro*, ou bien on peut être tenté d'implanter dans un utérus la cellule obtenue par transfert de noyau, et la laisser se développer jusqu'au stade où les tissus que l'on veut utiliser pour la greffe ont commencé de

se différencier. Si le bénéficiaire potentiel de la greffe est de sexe masculin, cette stratégie implique qu'il instrumentalise une femme (éventuellement, sa femme) pour ce début d'une grossesse destinée à être avortée, et il est clair qu'il y a là un point problématique. Si le bénéficiaire de la greffe est de sexe féminin, sauf à argumenter qu'une femme n'est pas libre de l'usage qu'elle fait de son corps, peut-on exclure qu'elle utilise ses propres ressources physiologiques pour se donner les moyens d'une thérapie réparatrice ? Une femme diabétique pourrait-elle héberger dans son corps un embryon dont le noyau proviendrait d'une de ses propres cellules, et qui serait destiné, au bout de quelques semaines, à lui fournir les îlots de Langerhans dont elle a besoin ?

La dignité humaine ne réside sûrement pas dans un noyau cellulaire, reprogrammé ou pas. Notre dignité s'exprime-t-elle dans le refus sélectif de certaines techniques réparatrices, ou au contraire dans le don de tissus réparateurs ? L'achat à des pauvres d'un de leurs reins par de riches malades ayant besoin d'une greffe rénale a été jugé moralement blâmable. Le don que fait une mère aux malades atteints d'affections neurodégénératives de l'embryon qu'elle souhaite avorter est positivement apprécié. Quels repères guident nos jugements sur ces sujets délicats ?

Quant au diabète insulino-dépendant, il laisse pour le moment place à peu de perplexités. Tandis que, pour les malades atteints de formes graves ou précoces de maladie de Parkinson, la thérapie cellulaire ou la stimulation cérébrale profonde offrent de véritables alternatives à la chimiothérapie, il n'y a à ce jour pour les diabétiques insulino-dépendants pas d'alternative sérieuse à l'insulinothérapie, et l'essentiel de notre vigilance éthique doit se concentrer sur l'évaluation de la qualité des protocoles de phase I qui seront proposés pour tester les thérapies cellulaires du futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. LE DOUARIN N. Cellules souches et thérapies cellulaires. C.R. Biologies, 2002, 325 : 997-1071.
2. BRÉCHOT C et al. Cellules souches : thérapies du futur. Paris, INSERM, 2002.
3. Science, 2003, 299 : 324, 363.
4. WEBER A, HADCHOUEL M. Cellules souches humaines. Perspectives d'applications thérapeutiques. Clamart : Hôpital Bécclère, Institut Paris-Sud Cytokines, 2003.
5. ACADEMIE DES SCIENCES. De la transgène animale à la biothérapie chez l'homme. RST n° 14, Paris, 2002.
6. Médecine/Sciences, 1992, 8 : 508 ; 2000, 8-9 : 955.
7. COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE FRANÇAIS pour les sciences de la vie et de la santé. Avis sur les greffes de cellules nerveuses dans le traitement de la maladie de Parkinson, 1989, n° 016. Avis concernant des greffes intracérébrales de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez cinq malades parkinsoniens dans un but d'expérimentation thérapeutique, 1990, n° 023. <<http://www.ccne-ethique.org>>
8. PESCHANSKI M. Thérapie cellulaire et génique intracérébrale, trois échecs... prévisibles ? Médecine/Sciences, 2001, 17 : 804-806.
9. COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE FRANÇAIS pour les sciences de la vie et de la santé. n° 052 : Avis sur la constitution de collections de tissus et organes embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins scientifiques, 1997, n° 053. Avis sur la constitution de collections de cellules embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins thérapeutiques ou scientifiques, 1997, n° 054. Réponse au Président de la République au sujet du clonage reproductif, 1997. <<http://www.ccne-ethique.org>>

10. STEM CELL RESEARCH AND REGULATIONS under the Human Fertilisation and Embryology Act 1990. UK, House of Commons Library, revised edition, 2000.
11. US DEPARTMENT OF HEALTH. Stem Cell Research : Medical Progress with Responsibility, A Report from the Chief Medical Officer's expert group reviewing the potential of developments in stem cell research and cell nuclear replacement to benefit human health. Washington DC, June 2000.
12. CANADIAN INSTITUTES OF HEALTH RESEARCH/Instituts de recherche en santé du Canada (CIHR/IRSC). Recherche sur les cellules souches humaines : La santé dans un cadre éthique. Ottawa, 2001.
13. DANISH COUNCIL OF ETHICS. Cloning. Copenhagen, 2001.
14. Rapport établi à la demande de Roger-Gérard Schwartzberg, Ministre de la recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences. Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique. Comparaison avec les cellules souches embryonnaires. Paris, 2001.
15. LE DOUARIN N, PUIGELIER C. L'expérimentation à partir de cellules souches embryonnaires humaines. La Semaine Juridique, 10 avril 2002, 15 : 707-715.
16. ASSEMBLÉE NATIONALE FRANÇAISE. Rapport n° 3528, fait au nom de la commission spéciale sur le projet de loi relatif à la bioéthique (n° 3166). Auditions, PV de la séance du 7 novembre 2001.
17. Recommandation du panel de citoyens malades ou parents de malades en matière de recherche sur les cellules souches et le clonage thérapeutique. Paris : Association Française de lutte contre les Myopathies (AFM), 2003. <<http://debat-cellulesouches.ifrance.com>>