

L'IMMORTALITÉ ? ET SI C'ÉTAIT VRAI !

Il y a bien des années (je vous parle du siècle dernier !), des greffés avaient l'impression de toucher à l'immortalité après avoir bénéficiés d'une transplantation d'un organe vital. Naturellement, les transplantateurs les ramenaient sur terre, en parlant plus de réparation, de « *roue de secours* » et laissant le privilège de l'usage du terme « *résurrection* » aux religieux ou aux journalistes en mal de titres accrocheurs.

Etudiant en médecine, un de mes Maîtres se plaisait à répéter : « *la médecine est un art qui n'en finit pas de mourir et une science qui n'en finit pas de naître* ».

J'apprenais donc consciencieusement cet art, tout en ayant l'intime conviction que je verrai un jour le triomphe de la science en médecine.

Je partageais ce rêve avec mes amis de faculté et nombre de chercheurs, même si la pratique de la médecine au quotidien se montrait bien différente : certes, nous étions témoins d'immenses progrès mais loin de sauver tout le monde.



Pourtant, cette non inexorabilité de la mort ne m'a jamais quitté. D'ailleurs je publiai en 1986 aux éditions Gallimard un ouvrage intitulé – ni plus ni moins – « *Vaincre la mort* » !

Je rencontrai, sensiblement à la même époque, un chercheur en biologie cellulaire dont le crédo était, et est toujours : « *la vieillesse n'est pas une fatalité, c'est une pathologie que l'on se doit de traiter comme une maladie* ».

Les années ont passé, la longévité a progressé. Si en 1900 il y avait une centaine de centenaires en France, en 1990 ils étaient 3.760 et en 2014 on en comptait 20.452, dont 17.602 femmes. Quant à Jeanne Calment elle est arrivée à 122 ans !

Les **conditions de vie et les progrès de la médecine** sont mis en avant pour expliquer cette progression.

Cela permet aujourd'hui de situer l'espérance de vie à 115 ans.

Le point sur le futur

A/ Les organes artificiels

Notre époque fourmille **d'innovations mécaniques** dont les plus spectaculaires font les titres des journaux :

- le cœur artificiel *provisoire* (type Jarvik-7, de 1982 ; posé dans l'attente d'une transplantation ; 2 *ventricules* branchés sur les oreillettes sont reliés à un générateur d'air comprimé extérieur servant à propulser le sang).

- le cœur artificiel (CARMAT de 2013) *totalelement implantable* ; fait de biomatériaux, il contient 2 motopompes alimentées par un système externe avec une régulation du rythme et du débit cardiaque par microprocesseur.

- le pancréas artificiel (annoncé pour 2019 par le groupe français Diabeloop) ; le principe est de faire dialoguer un capteur de glycémie avec une pompe à insuline, via des microprocesseurs d'intelligence artificielle.

B/ Le génome et les cellules souches

Cela va bouleverser considérablement la pratique médicale.

Au départ de la vie de chacun d'entre nous, il n'y a qu'une seule cellule souche. A l'intérieur de cette cellule se trouve le cytoplasme et un noyau qui contient des chromosomes (nous en avons 46, 23 paires proviennent de la mère et les 23 autres du père). Ces chromosomes contiennent notre ADN qui a toutes les indications pour faire de nous un être humain. Il est en quelque sorte notre **plan** de construction.

Ce plan, avec toutes ses informations, tient dans quelques millièmes de millimètres.

Notre ADN est présent au complet dans chacune de nos cellules.

Les gènes sont des morceaux d'ADN, chaque gène commande la fabrication d'une protéine ; nous possédons environ 25.000 gènes.

Cette première **cellule souche** va se diviser pour produire les 60.000 milliards de cellules qui nous constituent.

C/ La connaissance et la maîtrise des mécanismes

Des laboratoires, de nombreuses sociétés de biotechnologie et des financières, Novartis, IBM, Google en 2013 ... investissent dans ce domaine. Google ne cache pas son intention puisque le projet porte officiellement le nom de « *Tuer la Mort* ».

Le prix Nobel de médecine a récompensé en 2012 John Gurdon (britannique) et Shinya Yamanaka (japonais) pour leurs travaux sur ce sujet : *les cellules souches pluripotentes*.

De quoi s'agit-il ?

La cellule souche embryonnaire est **pluripotente** car elle est capable de fournir des *cellules souches différenciées*, source de la construction de tous nos organes et de tous nos tissus.

Dans chacun de nos organes, il existe des **cellules souches adultes**, dites **unipotentes** car elles permettent seulement un renouvellement des cellules de l'organe où elles sont hébergées.

Il existe des cellules souches spécialisées pour la fabrication du cerveau, du cœur, du foie, des poumons, de l'intestin, de la peau ... on estime à 200 lignées les cellules souches unipotentes.

Un cas spécial :

Le sang du cordon, qui contient 2 types de cellules souches, qui sont quant à elles considérées comme des **cellules souches adultes** :

- celles destinées à fabriquer les globules, on les appelle **cellules souches hématopoïétiques**,
- celles destinées aux organes et tissus de l'enfant, on les appelle **cellules souches mésenchymateuses**.

Le cas des adipocytes :

On s'est aperçu que notre graisse (faite d'adipocytes) contient, elle aussi, des cellules souches impliquées dans la cicatrisation et dans le système immunitaire (mastocytes). Cette amélioration de la cicatrisation est due au développement de la circulation sanguine, à l'accroissement des fibres de collagène et à l'augmentation de l'épaisseur du derme.

Pour la réparation de certaines plaies, des cicatrices atrophiques et dans l'embellissement cutané, **on utilise, au quotidien, cette technique en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique**.

D/ De la cellule souche différenciée régénératrice à la fabrication totale d'un organe

La question est : comment se procurer cette cellule souche embryonnaire, source de la création de tout notre organisme ?

Jusqu'aux travaux de John Gurdon et de Shinya Yamanaka, il était seulement possible d'en trouver dans un embryon surnuméraire inutilisé (problème d'éthique).

Ces chercheurs ont résolu le problème en faisant *rebrousser* le chemin de la différenciation à une cellule adulte. Autrement dit, ils sont parvenus à reprogrammer une cellule adulte (de peau par exemple) en une **cellule pluripotente induite**, IPS de l'anglais Induced Pluripotent Cells. La recette est simple : il suffit de prélever quelques cellules adultes, d'y ajouter 3 ou 4 facteurs de transcription pour agir sur les gènes, un rétrovirus, et on obtient les cellules souches tant désirées ! (Pour ceux qui veulent essayer, il existe des kits !)

Toutes ces constatations montrent :

- qu'il existe une mémoire à l'intérieur de toutes nos cellules (on pouvait s'en douter puisque l'ADN est présent dans chacune de nos cellules) ;
- qu'il y a forcément des communications d'informations en permanence entre toutes nos cellules, on dit qu'elles *parlent* entre elles. Une sorte d'Intranet biologique fonctionnant jusqu'à la fin de notre vie.

Des cellules de souris ont servi aux premières expériences de laboratoire et, en 2007, le même travail a été réalisé sur des cellules humaines. Yamanaka s'est donné pour objectif, d'ici 2020, de constituer une banque de cellules souches de 75 lignées compatibles avec 80% de la population de son pays.

Un chercheur de l'université de Kyoto – Michinori Saito - a réussi, à partir de cellules souches pluripotentes induites (IPS), **à remonter encore avant la constitution de la cellule souche embryonnaire en produisant des gamètes mâles et des ovocytes de souris !**

Forts de l'ensemble de ces travaux, dès 2011, des chercheurs ont imaginé de déposer des cellules souches sur un support (appelé matrice).

- Cette matrice peut provenir d'un organe prélevé sur un autre animal, de la même espèce, après avoir été *décellularisée* puis réensemencé.
- La matrice peut également provenir d'un organe humain (greffe à partir d'une trachée prélevée sur un sujet décédé qui a été décellularisée, puisensemencée en cellules souches).
- La matrice peut aussi être artificielle, fabriquée à partir de biomatériaux fibreux et poreux. La matrice, une fois réensemencée va acquérir une fonctionnalité (autre possibilité pour les greffes de trachée, pour la reconstruction d'une oreille...).

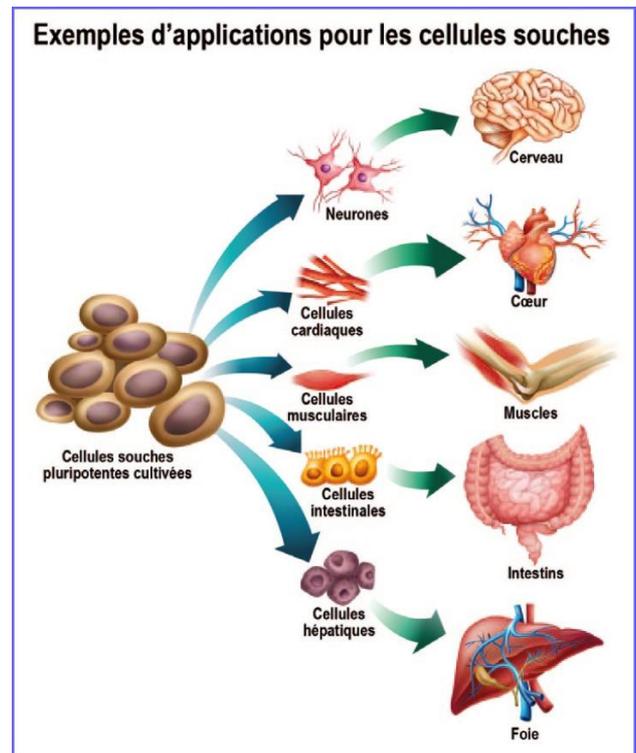
De la même manière, il a été obtenu chez la souris, des reins, des cœurs...doués d'une certaine fonctionnalité.

Autre expérience : il a été implanté des cellules souches pulmonaires humaines (récupérées à partir de déchets opératoires) directement dans le poumon d'une souris. On a eu la surprise de constater qu'il se développait en une quinzaine de jours une véritable unité pulmonaire avec bronchioles, alvéoles et vaisseaux pulmonaires humains.

Des chercheurs japonais ont fait pousser en laboratoire à partir de cellules souches des bourgeons de foie humain pour les transplanter ensuite chez des souris et ont obtenu une fonctionnalité hépatique.

Même si, le néo-foie crée n'avait que 4 millimètres, il n'en demeure pas moins que ces manipulations sont riches de promesses pour l'avenir.

Chacun se doute que les expérimentateurs ont élargi leurs travaux aux autres organes.



E/ L'imprimante biologique 3D (2013)

Le principe est simple, la réalité est toute autre. Des cellules souches sont disposées à la place de l'encre dans des cartouches, puis grâce à des nano robots elles sont déposées et arrangées dans un milieu gélifié de manière à reconstituer un tissu, en attendant de fabriquer un organe. Avec cette méthode il a été obtenu un fragment de foie fonctionnel d'un demi-millimètre.

Pour le moment, on ne parvient pas à dépasser ces petites tailles de tissu fonctionnel car la vascularisation de ces tissus *bio-imprimés* ne se fait pas, les cellules ne peuvent pas être oxygénées et elles ne parviennent pas à éliminer leurs déchets.

Les travaux s'orientent vers la reconstitution par bio-impression de l'arbre vasculaire du foie, qui servirait alors de matrice pour la fabrication d'un organe complet prêt à être transplanté.

Si en clinique humaine on parvenait à utiliser les propres cellules souches du malade, il n'y aurait plus besoin de traitements immunosuppresseurs.

Depuis la fin de 2014 il est possible d'acheter chez Organovo Holding, société sise à San Diego, des fragments de foie pour tester les effets de nouveaux médicaments et des cosmétiques, ce qui remplace l'expérimentation animale, tout en abaissant le coût des essais de toxicité. Cette société « imprime » également du tissu hépatique ou rénal pathologique afin de faciliter le travail des chercheurs.

CONCLUSION

1°) Les connaissances des mécanismes les plus intimes de la biologie cellulaire, les nanosciences, l'informatique et l'intelligence artificielle ouvrent des perspectives thérapeutiques quasi infinies à l'horizon de 10 à 20 ans :

- réparation ou remplacement des cellules vieillissantes (os, cartilage, peau, ...),
- réparation des tissus altérés par apport direct de cellules souches unipotentes (suite à infarctus du myocarde),
- thérapie génique : procédure consistant à remplacer un gène défectueux,
- traitement des cancers,
- création de tissus et d'organes en vue de leur transplantation. Actuellement dans le monde, 124.000 personnes attendent un organe et 21 meurent chaque jour faute de greffon.

Laurent Alexandre dit : « ***il sera bientôt banal de vivre jusqu'à 200 ans*** », il a même été dit que l'enfant qui vivra 1000 (mille) ans est déjà né !

2°) Ce qui fera couler beaucoup d'encre et alimentera les débats médiatiques :

- le clonage humain,
- le transhumanisme : technique consistant à améliorer les possibilités du corps humain.

Que l'on adhère ou non à cette médecine d'un futur proche où des calculateurs informatiques traiteront un nombre de données dépassant les possibilités d'un cerveau humain, quel malade récusera la science au profit du risque de mourir ?

ÉPILOGUE, FORCÉMENT TRÈS PROVISOIRE !

La réalité n'est peut-être pas si loin du rêve aussi, j'invite mes concitoyens à bien verrouiller leur cotisations retraites !

Docteur Michel CORNIGLION,
Mars 2016