



8. LE PILAGE, par exemple de fruits, a été pratiqué avec ces deux galets, il y a 29 000 à 22 000 ans, dans le Grand Abri de Laussel, en Dordogne. Celui du milieu (*taille réelle*) est en calcaire. Toutes ses faces ont été régularisées et sa base est aplanie par l'usure due aux écrasements répétés. Sa forme tronconique rappelle celle des pilons-battoirs polynésiens utilisés pour écraser la pulpe de certains fruits. Relativement rare, ce type d'outil est aussi attesté au Magdalénien (il y a 15 000 à 18 000 ans). Le galet en forme de rondin (*à droite, à taille réelle*) est en grès quartzitique. Sa pointe mousse (*en bas*), très usée, est lustrée et porte de légères traces d'impact, tandis que l'autre extrémité est émoussée et striée. Les encoches sur les flancs semblent être uniquement décoratives.

avait été réalisé pour les percuteurs, d'abord uniquement destinés au concassage, puis appliqués à l'obtention de pointes et de tranchants par l'éclatement de roches cassantes.

Ces deux exemples montrent que l'« invention » ou l'émergence d'un geste (ou d'une série de gestes mécaniques) précède celles de certaines des tâches auxquelles il peut servir. L'apprentissage, dès l'enfance, des connaissances techniques par imprégnation quotidienne serait, selon Gilbert Simondon, responsable d'une certaine rigidité, ces connaissances étant apprises sans être nécessairement pensées ou discutées et sans être remises en question à l'âge adulte. Éric Boëda, du laboratoire Préhistoire et technologie du CNRS, a ainsi remarqué la grande stabilité temporelle des techniques qui régissent le façonnage et le débitage du silex. Cette rigidité expliquerait en partie que toutes les applications possibles d'une habitude gestuelle ne sont pas d'emblée testées et adoptées.

Ainsi, toute activité nouvelle observée par les archéologues ne requiert pas de nouveaux gestes. Si les préhistoriens fondaient une échelle chronologique sur les dates d'apparition effective des gestes, et non sur celles de leurs différentes applications, de leur diffusion et de leur généralisation, ils n'obtiendraient vraisemblablement pas les mêmes découpages chronologiques et culturels que ceux qui sont en usage

actuellement. La distinction des civilisations par leurs différents modes de vie est utile (la coupure entre le Néolithique et tout ce qui le précède semble incontournable), mais des critères de distinction fondés sur la gestuelle, dans un état d'esprit plus dynamique, plus fonctionnel, ne seraient-ils pas plus proche de la réalité que ceux fondés sur des différences d'outillage, d'ordre purement typologique ?

Sophie A. de BEAUNE est chercheur au laboratoire d'ethnologie préhistorique du CNRS, à Nanterre.

Sophie A. de BEAUNE, *Essai d'une classification typologique des galets et plaquettes utilisés au Paléolithique*, in *Gallia Préhistoire*, vol. 31, pp. 27-64, 1989.

K. WRIGHT, *The Origins and Development of Ground Stone Assemblages in Late Pleistocene Southwest Asia*, in *Paléorient*, vol. 17, n° 1, pp. 19-45, 1991.

André LEROI-GOURHAN, *L'homme et la matière*, Albin Michel, Paris, 1992.

Sophie A. de BEAUNE, *Les hommes au temps de Lascaux, 40 000-10 000 avant J.-C.*, Hachette, Paris, 1995.

Sophie A. de BEAUNE, *Les galets utilisés au Paléolithique supérieur. Approche archéologique et expérimentale*, CNRS Éditions, Paris, 1997.

D. STORDEUR, *Néolithisation et outillage osseux. La révolution a-t-elle eu lieu ?*, in *Préhistoire d'os*, recueil d'études offert à Henriette Camps-Fabrer, édité par M. Julien et al., Publications de l'Université de Provence, Aix-en-Provence et CTHS, Paris, à paraître.

Les cellules souches embryonnaires

ROGER PEDERSEN

Récemment isolées, ces cellules semblent capables d'engendrer la quasi-totalité des types de cellules de l'organisme. On envisage de les utiliser pour réparer les tissus et les organes endommagés.

Un randonneur a un infarctus en haute montagne. Le temps qu'il soit conduit à l'hôpital, le muscle cardiaque a été en grande partie détruit, faute d'oxygène. Aujourd'hui, le randonneur est condamné à une vie sédentaire. Demain, le malade pourra peut-être se rétablir : les médecins prélèveraient un petit lambeau de peau, extraîraient le matériel génétique de ces cellules cutanées et l'injecteraient dans des œufs fécondés humains dont on aurait éliminé les chromosomes. Une culture de ces œufs modifiés conduirait à de tout jeunes embryons, auxquels on prélèverait ce que l'on nomme des cellules souches embryonnaires, capables de fabriquer différents types de cellules.

L'équipe médicale placerait ces cellules souches embryonnaires dans des conditions telles qu'elles se différencieraient en cellules cardiaques compatibles avec les cellules du randonneur. Transplantées dans le cœur du malade, elles ne provoqueraient pas de rejet, s'y multiplieraient, remplaceraient les cellules détruites lors de l'infarctus, et le randonneur retrouverait santé et vigueur.

Ce scénario n'est plus invraisemblable. On connaît déjà plusieurs types de cellules souches, elles-mêmes incapables d'assurer les fonctions de cellules de cœur, de foie ou de cerveau, mais dont les cellules filles se différencient, c'est-à-dire subissent des modifications telles qu'elles deviennent irréversiblement des cellules d'un type particulier. D'autres cellules filles restent des cellules souches : ainsi, des cellules souches

intestinales régénèrent sans cesse la paroi de l'intestin, des cellules souches cutanées fabriquent de la peau, et des cellules souches hématopoïétiques engendrent diverses catégories de cellules du sang. Chaque jour, nos cellules souches réparent les lésions et gommement l'usure subies par l'organisme.

Les cellules souches de l'embryon sont encore plus extraordinaires : elles peuvent engendrer tous les types de cellules de l'organisme. Pour la première fois, en 1998, des biologistes ont cultivé des cellules souches d'embryon humain. Ainsi, en février 1998, à l'Université du Wisconsin, James Thomson observe que certaines cellules humaines en culture ressemblent aux cellules souches qu'il avait précédemment obtenues à partir d'embryons de singes. À 1 000 kilomètres de là, à l'Université Johns Hopkins, John Gearhart isole des cellules analogues en cultivant des fragments d'ovaires et de testicules de fœtus humains. Simultanément, en Californie, des biologistes des Laboratoires Geron, à Menlo Park, et mes collègues, à l'Université de San Francisco, font des recherches similaires.

J. Thomson avait l'avantage d'avoir déjà travaillé sur les cellules souches embryonnaires de macaques rhésus et de ouistitis. Au cours des mois qui suivirent, il réussit à déclencher la multiplication, en culture, de ces cellules fragiles, et il confirma qu'il s'agissait bien de cellules souches embryonnaires.

Dans un article publié dans la revue *Science*, le 6 novembre 1998, J. Thomson rapportait qu'une fois

transplantées sous la peau d'une souris ces cellules humaines forment divers tissus, par exemple de l'épithélium qui tapisse l'intestin, du cartilage, de l'os, des muscles ou encore de l'épithélium neuronal (le tissu précurseur du système nerveux). Ainsi, on obtenait des structures issues des trois couches d'un embryon de mammifère : la couche la plus externe, l'ectoderme, la plus interne, l'endoderme, et la couche intermédiaire, le mésoderme. Cette diversité est une preuve supplémentaire des potentialités de ces cellules, et les résultats obtenus laissent espérer que les recherches sur les cellules souches embryonnaires aboutiront un jour à la production de cellules utilisables pour le traitement de nombreux types de tissus.

Des possibilités illimitées

Si l'on savait commander la différenciation des cellules souches embryonnaires en culture, on pourrait utiliser les cellules résultantes pour réparer les dégâts cellulaires causés par un arrêt cardiaque, par la maladie de Parkinson ou par le diabète. Ces cellules seraient particulièrement utiles pour le remplacement des cellules cardiaques ou des îlots de Langerhans (détruits chez les personnes diabétiques), qui ne se renouvellent pas chez les adultes (le cœur et le pancréas ne renferment plus de cellules souches). Une découverte récente laisse envisager que l'on pourrait modifier des cellules souches déjà partiellement différenciées pour en reprogrammer le développement.

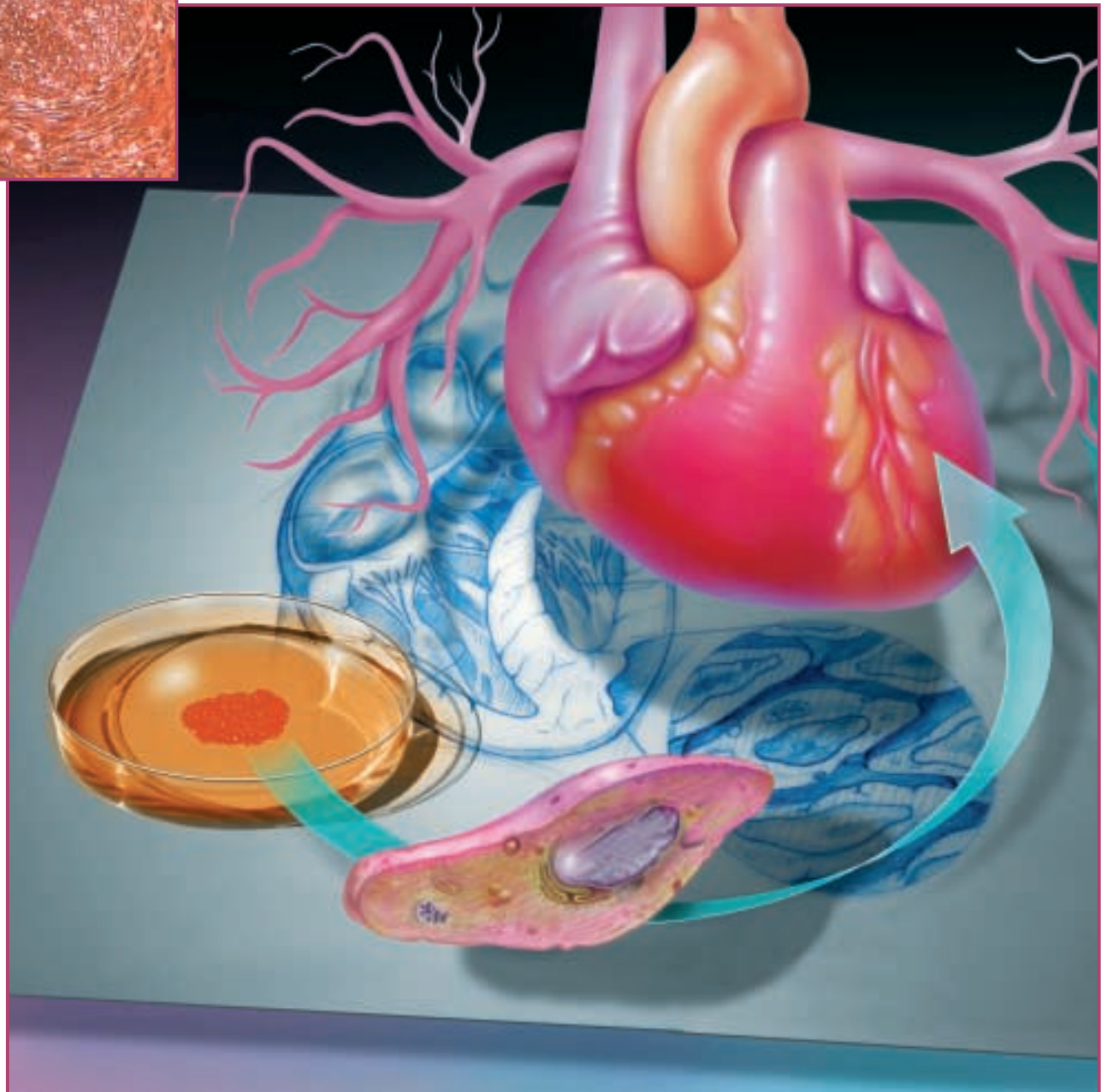
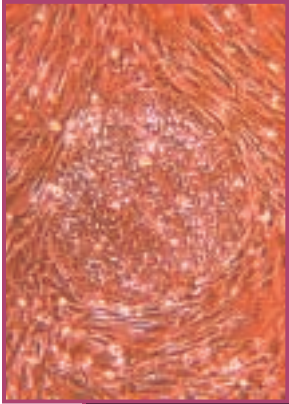
Avant que des cellules souches embryonnaires servent à des fins thérapeutiques, de nombreux problèmes devront encore être résolus. On devra, par exemple, découvrir les signaux qui déterminent la différenciation des cellules souches embryonnaires en un type de cellules spécifiques. L'essentiel de ce que l'on sait aujourd'hui en ce domaine est issu d'études menées sur des cellules

souches d'embryons de souris, les premières que l'on a isolées.

En 1981, des biologistes ont obtenu de telles cellules à partir d'embryons de souris parvenus au stade d'une centaine de cellules. Les embryons sont alors au stade blastocyste : ils forment une sphère creuse de cellules. La paroi interne d'un blastocyste – à peine plus large qu'un cil – présente un épaississement nommé masse cellulaire interne. Dans l'utérus, cette dernière formerait tout le fœtus, les membranes fœtales et l'amnios (la

membrane contenant l'embryon et le liquide amniotique).

Quand les blastocystes de souris sont cultivés dans une boîte de Pétri, la couche externe se rompt rapidement, et des cellules non différenciées de la masse cellulaire interne forment un amas de cellules souches embryonnaires. Celles-ci se multiplient pendant longtemps, en restant indifférenciées. Pourtant, quand on les injecte dans un blastocyste de souris, elles réagissent à des stimulus physiologiques ; les cellules différenciées issues de ces cellules



Création : Cynthia Turner. En haut : James A. Thomson, University of Wisconsin

1. LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES humaines sont désormais obtenues en culture (l'amas central dans le cartouche du haut) ; dans cette boîte de culture, elles se sont développées sur une couche de cellules nourricières de souris. Les biologistes

envisagent de cultiver de telles cellules issues de tout jeunes embryons humains, afin de produire des cellules différenciées, voire des tissus, qui seraient utilisés pour la réparation d'organes endommagés, par exemple du cœur après un infarctus.

souches sont présentes dans la plupart des tissus de l'embryon. On dit que les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes, ce qui signifie étymologiquement qu'elles ont de nombreuses potentialités. On attribue parfois – à tort – aux cellules souches embryonnaires de souris le qualificatif de totipotentes, ce qui sous-entend qu'elles peuvent former tous les tissus, mais elles ne sont pas à l'origine du placenta. Ainsi, les cellules souches embryonnaires ont de nombreux points

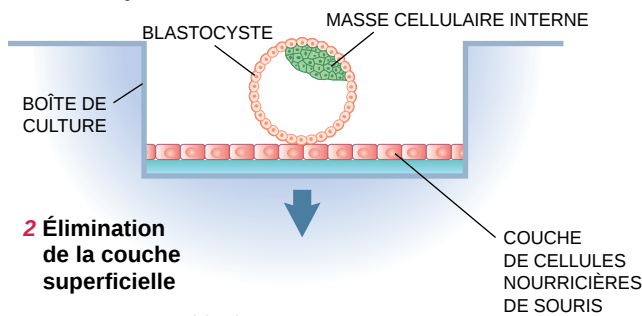
communs avec les cellules de la masse cellulaire interne, à l'origine de toutes les cellules de l'organisme, mais elles ne sont pas identiques : en culture, d'infimes modifications limitent un peu leur potentialité.

En testant différentes conditions de culture, les biologistes ont trouvé qu'en l'absence d'un composé essentiel, le facteur inhibiteur de la leucémie, le LIF, les cellules commencent à se différencier de façon imprévisible. De surcroît, l'éventail des types cellulaires qui se

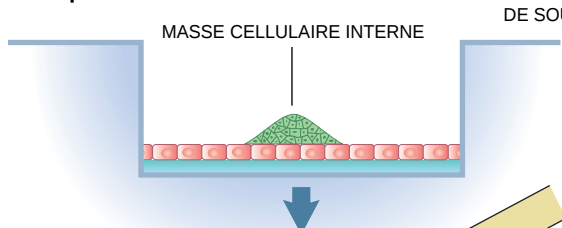
forment alors est beaucoup plus restreint que celui qui est obtenu quand les cellules sont injectées dans un blastocyste, probablement parce que le milieu de culture est dépourvu de certaines substances biologiques indispensables et présentes seulement dans l'embryon. On s'est alors demandé comment reproduire artificiellement les conditions présentes dans un embryon.

Les progrès ont été rapides. Gerard Bain, David Gottlieb et leurs collègues

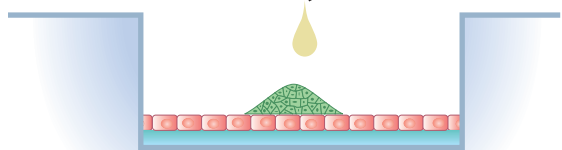
1 Blastocyste en culture



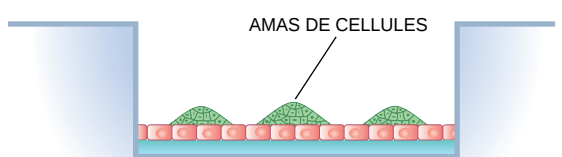
2 Élimination de la couche superficielle



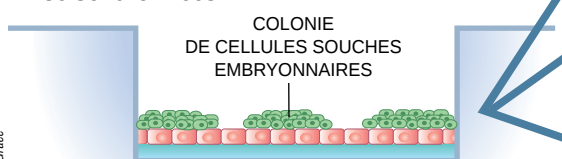
3 Addition de substances qui dissolvent les cellules de la masse cellulaire interne



4 Transfert des amas de cellules dans une nouvelle boîte de culture



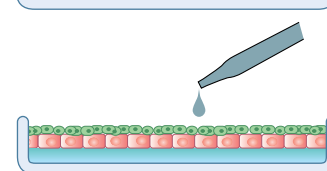
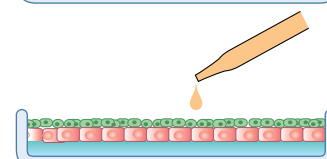
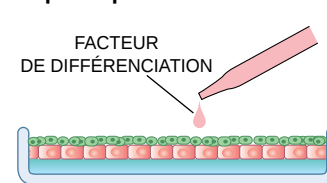
5 Une semaine après, des colonies se sont formées



Yorgos Nikas, Hammersmith Hospital, Londres

2. POUR OBTENIR DES CELLULES SOUCHES embryonnaires humaines (ci-contre, étapes 1 à 5), on laisse se développer un tout jeune embryon, nommé blastocyste. On a ouvert celui qui a été photographié (ci-dessus), afin d'observer la masse cellulaire interne. Des cellules issues de cellules souches embryonnaires seront peut-être un jour administrées à des personnes malades (ci-dessous, étapes 6 et 7).

6 Addition de facteurs de différenciation spécifiques

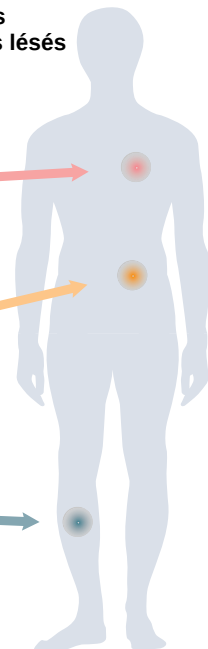


7 Injection de cellules différenciées dans les tissus ou les organes lésés

COLONIE DE CELLULES DE MUSCLE CARDIAQUE

COLONIE D'ÎLOTS DE LANGERHANS DU PANCRÉAS

COLONIE DE CELLULES DE CARTILAGE



de l'Université de médecine de Washington ont montré que des cellules souches embryonnaires de souris se différencient en neurones quand on les traite par de l'acide rétinolique (un dérivé de la vitamine A). Cette substance naturelle semble activer un ensemble de gènes spécifiques des neurones et inhiber les gènes qui s'expriment dans des cellules qui se différencient en d'autres types.

De même, certains facteurs de croissance stimulent les cellules issues de cellules souches embryonnaires et leur font engendrer divers types de cellules du sang. Les cellules souches embryonnaires pourraient même engendrer certains tissus sans traitement particulier. Quand je regarde au microscope des cultures de cellules souches embryonnaires, je suis toujours stupéfait de voir des amas se différencier spontanément, à un rythme rapide et régulier. Les biologistes pourraient laisser ces transformations se produire, puis sélectionner les types cellulaires voulus et les laisser se multiplier.

C'est précisément ce qu'ont fait Loren Field et ses collègues de la Faculté de médecine de l'Indiana, qui ont obtenu une culture cellulaire où plus de 99 pour cent des cellules se différenciaient spontanément en cellules cardiaques.

Dans les cellules souches embryonnaires de souris qu'ils étudiaient, ils avaient introduit un gène de résistance à un antibiotique, conçu pour ne s'exprimer que dans les cellules cardiaques. Après avoir laissé les cellules se différencier et après les avoir exposées à une dose notable d'antibiotique (toutes les cellules qui ne portaient pas le gène de résistance à l'antibiotique ont été détruites), l'équipe de L. Field a recueilli des cellules cardiaques quasi pures. Transplantées dans des cœurs de souris adultes, les cellules cardiaques greffées sont restées viables pendant sept semaines.

De même, au cours d'une autre expérience, des cellules souches embryonnaires transplantées dans le cerveau de souris adultes se sont différenciées en neurones. Beaucoup des cellules greffées prenaient une forme de neurone, et certaines produisaient une enzyme nécessaire à la synthèse de la dopamine (le neurotransmetteur produit en grande quantité dans les neurones dopaminergiques). D'autres cellules transplantées ont synthétisé une substance spécifique d'une autre classe

de neurones. De plus, les cellules greffées avaient des prolongements qui ressemblaient aux axones, ces longues ramifications des neurones qui transmettent les signaux électriques jusque dans les tissus environnants. Ces cellules greffées ont un aspect de neurone, mais on n'a pas encore vérifié qu'elles fonctionnent comme des neurones. On ignore aussi quel est le facteur de croissance de souris (s'il en existe un) qui stimule la différenciation des

cellules transplantées en neurones. On ne comprend pas encore, non plus, pourquoi des cellules qui ressemblent à des neurones se développent aussi quand les cellules sont greffées à proximité d'un rein.

La culture de cellules souches est plus difficile avec les embryons de primates qu'avec les embryons de souris. La couche cellulaire externe d'un blastocyste de primate ne se rompt pas aussi facilement en culture que chez

Éthique et cellules embryonnaires

On ne pourra utiliser les cellules souches embryonnaires que si la société soutient cette recherche. Beaucoup considèrent que la manipulation d'embryons humains, même aux tout premiers stades du développement (entre la fécondation et le stade blastocyste, qui correspond à une centaine de cellules), pose des questions éthiques, car ces embryons, replacés dans un utérus, se développeraient en êtres humains. En 1994, un conseil américain d'experts a déclaré que la recherche sur l'embryon, y compris sur la formation et sur l'étude des cellules souches embryonnaires humaines, était justifiée d'un point de vue éthique et que des fonds devaient être alloués.

Toutefois, le Congrès américain a refusé de payer les recherches sur les embryons humains. Les travaux de J. Thomson et de J. Gearhart mentionnés dans l'article, ainsi que nos propres travaux, ont tous été financés par les Laboratoires *Geront*. Certains pays, notamment le Royaume-Uni, ont décidé que la recherche sur les embryons humains méritait d'être soutenue financièrement par le gouvernement ; d'autres, telles la France et l'Allemagne, en ont décidé autrement.

Comme la plupart de mes confrères, je considère que la recherche sur les embryons humains est une activité scientifique légitime, en raison de son immense potentiel médical, à condition, naturellement, d'obtenir le consentement éclairé des donneurs du matériel humain utilisé à des fins de recherche. Aujourd'hui, on fabrique couramment des embryons *in vitro* pour traiter la stérilité ; ceux qui ne sont pas implantés *in utero* sont détruits, ou destinés à la recherche.

En revanche, le transfert d'embryons expérimentaux dans un utérus obéit à des règles éthiques très différentes, car la réimplantation active les mécanismes de développement. Toute manipulation sur un embryon destiné à se développer doit être inoffensive et réalisée au bénéfice de l'être humain qui en résultera.

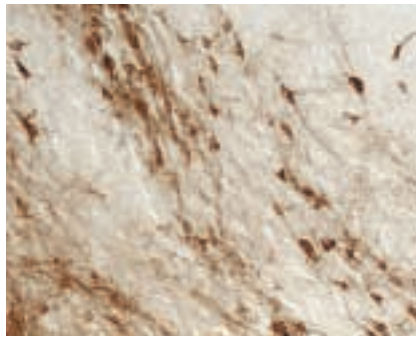
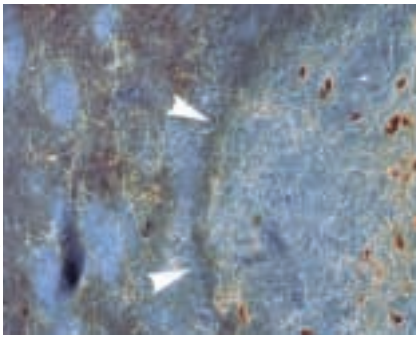
À l'évidence, le clonage des êtres humains ne satisferait pas ces exigences et, à mon avis, il n'y parviendra jamais. C'est pourquoi j'ai proposé un moratoire sur le clonage des humains à des fins de reproduction : il a été approuvé par la majorité des scientifiques américains concernés.

Au début de l'année, l'Institut de la santé américain, le NIH, a annoncé qu'il soutiendrait les travaux de recherche sur les lignées de cellules souches embryonnaires. En effet, les cellules souches embryonnaires ne sont pas équivalentes à un embryon : pour que ces cellules se développent dans un tube à essais, on doit enlever la couche cellulaire externe des blastocystes utilisés comme sources de cellules. Or les cellules retirées sont indispensables au développement du placenta, qui nourrit l'embryon, puis le fœtus, et le protège de tout rejet par le système immunitaire de la mère. Une fois les cellules externes éliminées, les cellules internes restantes ne pourraient pas se développer dans un utérus. Les cellules souches embryonnaires représentent une source de cellules différenciées et de tissus extrêmement utiles sur le plan médical, et ne soulèvent pas les questions que poserait l'utilisation d'un embryon intact.



Embryon humain, cinq jours après la fécondation.

Jason Burns, Phototake



3. DES CELLULES qui ressemblent à des neurones (en marron et en doré, à gauche) apparaissent quand des cellules souches embryonnaires de souris sont placées dans un cerveau de souris (arrière-plan bleuté). Ces cellules ont de nombreuses caractéristiques des neurones : elles ont des prolongements vers le tissu environnant (flèches) qui ressemblent à des axones, et elles produisent une enzyme (en marron, à droite) que synthétisent certains neurones.

La recherche sur les embryons humains

Aujourd'hui, en France, les lois de bioéthique interdisent les recherches sur les embryons humains précoces. Ces lois doivent être révisées prochainement et des réflexions sont d'ores et déjà organisées par le ministère de l'Éducation et de la Recherche et par l'INSERM afin d'évaluer si cette interdiction doit être levée. De ces discussions préliminaires, il ressort que l'utilisation d'embryons humains très précoces ou de cellules souches embryonnaires humaines serait justifiée pour diverses raisons, notamment pour l'amélioration des procédures d'assistance médicale à la procréation : on étudierait comment améliorer les conditions de culture des embryons et l'évaluation de la qualité des embryons à implanter ; on pourrait suivre plus méthodiquement les résultats de la fécondation avec des gamètes immatures (des précurseurs des spermatozoïdes). N'oublions pas que les résultats obtenus sur l'animal ne sont pas toujours extrapolables à l'homme.

Sur un plan plus fondamental, on pourrait étudier les mécanismes moléculaires mis en jeu aux premiers stades du développement humain, découvrant peut-être ainsi les causes de certaines maladies génétiques ou anomalies chromosomiques. On chercherait surtout comment déclencher «à volonté» la différenciation de cellules souches embryonnaires en lignées de cellules de peau, de muscle, de cartilage, de neurones ou encore de cellules sanguines, utilisables en thérapie cellulaire et génique.

Les embryons pouvant être l'objet de recherches seraient des embryons surnuméraires pour lesquels il n'existe plus de projet parental : lors d'une tentative de fécondation *in vitro*, plusieurs ovules sont prélevés et fécondés, mais seuls un, voire deux, sont réimplantés, les autres étant congelés et conservés. Quand les «parents» ne veulent plus d'autres enfants, les embryons sont détruits au bout de cinq ans. Si les futures lois de bioéthique vont dans le sens souhaités par les chercheurs, ces embryons pourraient être utilisés.

D'autres embryons pourraient être issus de recherches sur les gamètes ou encore (mais sur ce point les avis divergent) être produits à des fins de recherche : selon les partisans de cette possibilité, la qualité des embryons ainsi obtenus serait meilleure que celle des embryons surnuméraires issus de la fécondation *in vitro*, puisque ceux qui restent disponibles ont été écartés lors de la sélection des embryons destinés à être réimplantés.

Biologistes, médecins, juristes, spécialistes de la bioéthique s'accordent à penser que de telles recherches pourraient être menées sous réserve d'un avis favorable émis par la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et de diagnostic prénatal, à condition que les parents aient donné leur accord, et que les embryons manipulés ne soient en aucune façon réimplantés chez une femme. Il nous reste quelques mois à attendre la décision des sages.

Bruno PÉAULT, INSERM U 506

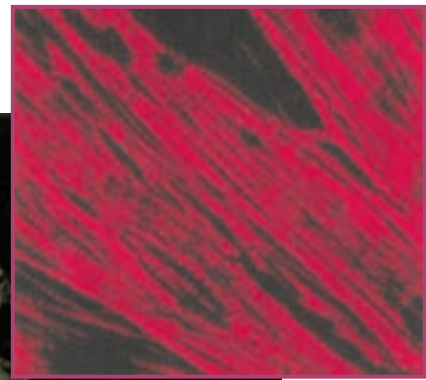
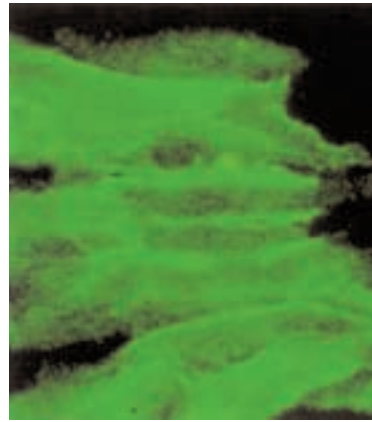
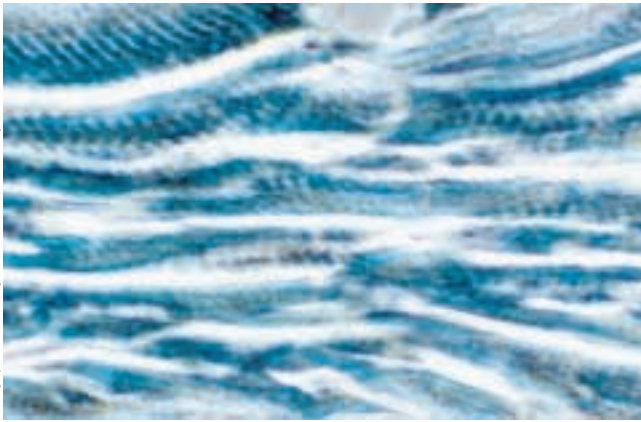
la souris, et on doit l'enlever, sinon les cellules de la masse cellulaire interne meurent. Toutefois, on espère des progrès analogues ; on saura sans doute bientôt faire produire au moins des cellules sanguines, des cellules cardiaques et des neurones. On espère aussi obtenir d'autres types cellulaires, utiles en médecine : à l'aide de cellules d'îlots de Langerhans du pancréas, on traitera le diabète ; à l'aide de fibroblastes, on soignera les brûlures et les lésions cutanées ; à l'aide de chondrocytes, on régénérera le cartilage perdu au cours de l'arthrite ; à l'aide de cellules endothéliales, on réparera les vaisseaux sanguins endommagés par l'athérosclérose.

Malheureusement, les cellules souches embryonnaires ont aussi des inconvénients : quand elles sont injectées à des souris adultes, elles forment un amas de différents types cellulaires, analogue à une tumeur, ou tératome. Avant de les utiliser à des fins thérapeutiques, on devra s'assurer qu'elles sont toutes différenciées et incapables de proliférer en un tissu indésirable. Une purification rigoureuse sera indispensable.

Les cellules obtenues par J. Gearhart à partir d'ovaires et de testicules en développement sont également prometteuses. Ces cellules germinales embryonnaires proviennent des précurseurs des spermatozoïdes et des ovules. J. Gearhart a montré que ce sont aussi des cellules pluripotentes : dans une boîte de Pétri, elles engendrent des cellules caractéristiques des différentes couches de l'embryon. Aujourd'hui, on ignore le devenir des cellules germinales embryonnaires injectées sous la peau d'une souris, et leur capacité à former un tissu.

Des cellules sur mesure

Toutes les cellules différenciées mentionnées seront probablement utilisées sous forme de cellules isolées à des fins thérapeutiques ; pour être efficaces, elles n'ont pas à s'organiser en un tissu de structure bien définie. Heureusement, car la formation d'un organe est un mécanisme tridimensionnel complexe. En général, les organes résultent d'interactions entre des tissus embryonnaires provenant de deux couches distinctes : les poumons, par exemple, se forment lorsque des cellules issues du mésoderme interagissent avec des cellules de l'endoderme qui donneront le tube digestif. L'interaction stimule



4. LA MYOSINE, une protéine essentiellement présente dans les muscles, apparaît en rouge dans des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires de souris (en haut, à droite). Greffées dans

un cœur de souris, ces cellules s'insèrent dans le muscle cardiaque (à gauche). On les visualise par un marqueur fluorescent vert (à droite).

ces cellules endodermiques, qui se ramifient en prolongements, lesquels deviendront les poumons. Pour construire des organes, on devra apprendre à commander les interactions des cellules souches pluripotentes. La difficulté est redoutable, mais quelques embryologistes étudient le problème.

Les cellules greffées ne seront pas rejetées si le système immunitaire reconnaît qu'elles font partie du soi. On devrait éviter les rejets en modifiant génétiquement les cellules souches embryonnaires humaines pour qu'elles fonctionnent comme des «donneurs universels», compatibles avec n'importe quel receveur. On pourrait aussi créer des cellules souches embryonnaires génétiquement identiques aux cellules du receveur.

La création d'un type de cellules universellement compatibles imposerait l'inhibition ou la modification de nombreux gènes. Ces modifications empêcheraient les cellules d'exprimer à leur surface les protéines qui indiquent au système immunitaire qu'elle ne font pas partie du soi. Ces modifications seraient difficiles : on devrait sélectionner les cellules après les avoir exposées à diverses substances.

Pour fabriquer des cellules génétiquement identiques à celle du futur receveur, on pourrait aussi combiner la technique de culture des cellules souches embryonnaires et celle du clonage. À l'aide d'une aiguille de verre mesurant un dixième du diamètre d'un cheveu, on pourrait transférer une cellule somatique (une cellule qui n'est ni un ovule ni un spermatozoïde) ou son noyau dans un œuf non fécondé dont on aurait retiré les chromosomes. L'œuf, portant seulement l'information génétique de la cellule somatique «donneuse», se

développerait après une activation par un choc électrique.

Dans plusieurs études réalisées chez l'animal, une cellule d'animal adulte a été utilisée comme donneuse de gènes, et la cellule modifiée a été implantée dans l'utérus d'une «mère porteuse». C'est ainsi que des biologistes ont obtenu la brebis Dolly, des souris et des veaux clonés. Pour fabriquer des cellules destinées à être transplantées sur un receveur, il faudrait utiliser une de ses cellules pour en prélever le noyau, qui serait introduit dans un œuf non fécondé, lequel commencerait à se diviser. On cultiverait l'embryon seulement jusqu'au stade blastocyste. L'embryon servirait alors à produire des cellules souches embryonnaires, génétiquement identiques aux propres cellules du malade.

Les cellules souches embryonnaires humaines pourraient avoir d'autres applications : comme ces cellules pourraient, théoriquement, produire un nombre illimité de cellules humaines, elles seraient utilisées pour la recherche de protéines humaines rares. De telles expériences nécessitent un grand nombre de cellules pour

que la quantité produite soit suffisante pour les analyses. Enfin, comme les cellules souches embryonnaires ressemblent aux cellules des tout jeunes embryons, elles pourraient être utilisées pour la détection de substances qui perturbent le développement et provoquent l'apparition de malformations.

Enfin, ces cellules permettraient aux biologistes d'étudier les tout premiers événements cellulaires et moléculaires du développement humain sans craindre d'enfreindre les règles de l'éthique : les expériences ne seront pas critiquables, puisque les cellules souches embryonnaires ne peuvent engendrer d'embryon.

Les embryologistes examineront ainsi des questions fondamentales posées depuis des décennies : comment les cellules embryonnaires se différencient-elles ? Comment s'organisent-elles en organes et en tissus ? Les enseignements tirés de l'étude des souris, des grenouilles, des poissons et des drosophiles sont vraisemblablement transposables en grande partie à l'homme, mais l'étude de ces mécanismes sur notre propre espèce sera bien plus satisfaisante.

Roger PEDERSEN est professeur de gynécologie et d'obstétrique à l'Université de San Francisco.

Roger A. PEDERSEN, *Studies of In Vitro Differentiation with Embryonic Stem Cells*, in *Reproduction, Fertility and Development*, vol. 6, n° 5, pp. 543-552, 1994.

Michael G. KLUG et al., *Genetically Selected Cardiomyocytes from Differentiating Embryonic Stem Cells Form Stable Intracardiac Grafts*, in *Journal of Clinical Investigation*, vol. 98, n° 1, pp. 216-224, juillet 1996.

T. DEACON et al., *Blastula-Stage Stem Cells Can Differentiate into Dopaminergic and Serotonergic Neurons after Transplantation*, in *Experimental Neurology*, vol. 149, pp. 28-41, janvier 1998.

M. KENNEDY et al., *A Common Precursor for Primitive Erythropoiesis and Definitive Haematopoiesis*, in *Nature*, vol. 386, pp. 488-493, 3 avril 1998.

J.A. THOMSON et al., *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts*, in *Science*, vol. 282, pp. 1145-1147, 6 novembre 1998.

Les tsunamis

FRANK GONZÁLEZ

On ne peut lutter contre des vagues hautes comme des immeubles de dix étages et rapides comme un cyclomoteur. En revanche, on évite des dégâts si l'on sait prévoir leur arrivée sur les côtes.