Problèmes éthiques posés par la recherche duale sur les cellules souches menée par le Service de santé des armées

F. Hérodin

Résumé

Les conséquences dramatiques de l'usage des armes classiques et des agents de la menace nucléaire, radiologique, biologique et chimique exigent une prise en charge médicale pertinente adaptable à un afflux massif de victimes. Le Service de santé des armées mène dans ce domaine une recherche duale (militaire et civile) portant notamment sur les cellules souches afin de proposer aux cliniciens des protocoles de thérapie cellulaire assurant des niveaux de réparation tissulaire appropriés à la gravité des délabrements causés aux militaires et aux civils au cours d'actes de guerre ou d'attentats. La conduite de ce type de projets pose aux chercheurs du Service un questionnement éthique concernant les travaux sur les biothérapies et le contexte extraordinaire de la recherche biomédicale de Défense. Les acteurs doivent en effet respecter les lois de bioéthique qui définissent le cadre d'utilisation des cellules souches, appliquer la nouvelle réglementation sur l'expérimentation animale, notamment celle conduite sur des primates non humains, et justifier les buts et moyens de leurs recherches. Enfin, de la conception à l'administration d'un traitement par thérapie cellulaire, l'autonomie de la personne humaine doit être respectée. Une démarche d'éthique délibérative sur la thérapie cellulaire et l'expérimentation animale nécessite un cadre et une formation appropriés.

Mots-clés : Cellule souche. Éthique de Défense. Expérimentation animale. Thérapie cellulaire.

Abstract

ETHICAL ISSUES RAISED BY STEM CELL RESEARCH PERFORMED BY THE FRENCH MILITARY MEDICAL SERVICE.

The casualties of classical weapons or devices of nuclear, radiological, biological and chemical threats require the relevant medical care adapted to the number of victims. The French military medical service is the leader in stem cell research dedicated to the development of cell therapy protocols. These protocols are aimed to be used in hospitals to provide levels of tissue repair suited to the severity of the damages caused to servicemen and women as well as the civilians exposed to war operations or terrorist attacks and by extension to the victims of environmental disasters. To implement their projects, military healthcare scientists are confronted with a double ethical questioning regarding stem cell research and the specific context of defence biomedical research. Researchers have to apply the key principles of Bioethics and comply with the current rules and regulations on stem cells use. Guidelines for ethical conduct in the care and use of animals in research, especially regarding nonhuman primates, must be strictly respected. The goals of research and implemented means must be justified. From start to finish, cell therapy must respect human autonomy and personal dignity. The input of animal ethics committees on the use of animals for scientific purposes should be significant. These committees should promote training and deliberative approach in ethics.

Keywords : Animal research. Cell therapy. Ethics. Stem cell.

Introduction

Le Service de santé des armées (SSA) remplit une mission duale au profit des forces armées, d'une part, et dans le domaine de la santé publique, d'autre part. Cette mission vise en particulier la prise en charge médicale des victimes civiles et militaires sur un théâtre d'opération ou sur une scène d'attentat et, par extension, des victimes d'une catastrophe naturelle. L'évolution du contexte géopolitique mondial exige d'anticiper une augmentation du nombre de victimes nécessitant des soins classiquement « réservés » aux victimes de guerre. Il s'agit notamment de soins en réparation tissulaire par Thérapie cellulaire (TC), approche thérapeutique fondée sur l'utilisation de Cellules souches (CS). L'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) conduit des recherches dans ce but.

F. HÉRODIN, docteur, chef du Département effets biologiques des rayonnements, Président du Comité d'éthique pour l'expérimentation animale du Service de santé des armées.

Correspondance : Monsieur le docteur F. HÉRODIN, Département effets biologiques des rayonnements, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.

E-mail : francis.herodin@irba.fr

In memoriam Médecin en chef Alain QUEYROY (1959 - 2014)

Les problèmes éthiques soulevés par cette recherche duale concernent à la fois les travaux sur les CS et la TC proprement dits et la conduite de cette recherche dans le contexte biomédical de défense. En effet, les acteurs du SSA doivent identifier puis valider des projets de recherche en TC qui sont ensuite traduits en applications thérapeutiques capables d'assurer des niveaux de réparation tissulaire appropriés à la gravité et à l'étendue des délabrements causés aux militaires et aux civils au cours d'actes de guerre ou de terrorisme et de catastrophes (1). C'est pourquoi, même si la TC, qui selon l'article L 1211-1 du Code de la santé publique « concerne les produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparation de cellules vivantes humaines ou animales », est devenue un domaine de recherche conventionnel et reconnu (2), les chercheurs du SSA sont tout de même confrontés à un contexte extraordinaire imposé par la sévérité des types d'agression causant les dommages corporels à traiter. Ce contexte est en effet celui des armes de guerre et de la menace Nucléaire, radiologique, biologique et chimique (NRBC) (3). En l'absence de modèles cliniques acceptables et de techniques biomédicales alternatives, la mise en place de contre-mesures médicales vis-à-vis de tels agents impose le développement de modèles animaux précliniques, ce qui ne va pas sans poser également des problèmes éthiques.

Dans le respect de l'évolution de la réglementation européenne transcrite en droit français (4), ces modèles doivent être les plus pertinents possibles pour une application chez l'humain. Ainsi, la maîtrise des niveaux de contrainte imposés aux animaux en expérimentation du fait de la gravité des menaces à contrer et le nécessaire respect de l'autonomie de la personne humaine à toutes les étapes de cette recherche, du choix des CS (5) à la garantie d'innocuité et d'efficacité du produit clinique de TC, sont autant de défis pour les chercheurs.

Face aux contraintes pesant sur les acteurs de la recherche en TC, le SSA doit former ses personnels à une démarche éthique exemplaire. Le SSA doit aussi se doter d'un cadre réglementaire adapté permettant de mener une recherche audacieuse répondant aux besoins en réparation cellulaire et tissulaire des civils et militaires victimes de l'emploi d'armes et agents d'agression toujours plus délabrants au cours de conflits classiques ou asymétriques.

La prise en charge médicale des polytraumatisés de guerre et d'attentat nécessite des moyens efficaces de thérapie cellulaire.

L'étude REPARTISS (1) traitant de l'amélioration de la capacité nationale de soins en réparation tissulaire par thérapie cellulaire chez le polytraumatisé de guerre et d'attentat, fait apparaître que « la gestion des victimes sur un théâtre d'opération ou sur une scène d'attentat est un enjeu majeur pour les acteurs militaires et civils de la santé. Le besoin en réparation tissulaire est impacté par l'évolution du contexte géopolitique mondial. Il faut anticiper une augmentation du nombre de victimes nécessitant des soins classiquement « réservés » aux victimes de guerre ». Cette étude a identifié des besoins en TC pour le soutien transfusionnel et hématopoïétique (patients traumatisés, victimes irradiées), le traitement des grands brûlés et le traitement des lésions osseuses. On peut y ajouter des besoins en reconstruction d'autres tissus délabrés, tels les muscles et les vaisseaux (3).

Le propos de cet article n'est pas de faire une revue de la TC mais d'insister sur le fait que le traitement de délabrements tissulaires importants, possiblement infectés voire marqués par des zones de nécrose comme les brûlures radiologiques, chez des victimes potentiellement nombreuses, nécessite de disposer de grandes quantités de CS issues principalement de donneurs allogéniques, notamment cryoconservées en banques. En outre, les produits de TC requièrent des outils d'ingénierie de grande qualité à haut rendement d'expansion *ex vivo*. Au sein du SSA, il existe une continuité en TC assurée, de la recherche et développement à la clinique, par plusieurs acteurs parmi lesquels l'IRBA, le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et les Hôpitaux d'instruction des armées (HIA), ces derniers devant disposer d'Unités de TC appropriées.

Une éthique de responsabilité pour le choix des cellules souches et des stratégies de thérapie cellulaire pour la réparation tissulaire des blessures de guerre

Les lois de Bioéthique, révisées dans la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011, ont fondé le cadre d'utilisation des CS sur le principe du respect de la dignité humaine. Cette loi autorisait de façon dérogatoire la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires (CSE) humaines à des fins de TC. La loi prévoyait dans son article 53 une clause de conscience pour les chercheurs, ingénieurs, techniciens et auxiliaires ne voulant pas participer à la recherche sur les embryons et CSE humains. La loi n° 2013-715 du 6 août 2013 (6) a modifié la loi précédente en passant d'un régime dérogatoire à un régime d'autorisation encadrée. Ce texte de loi énumère les quatre conditions cumulatives nécessaires à l'octroi par le ministre de la santé d'une autorisation de recherche : la pertinence scientifique, la finalité médicale de la recherche, l'absence de techniques alternatives et le respect des principes éthiques par le protocole. Enfin, la loi interdit l'utilisation à des fins de gestation des embryons ayant déjà servi à la recherche. En France, un essai clinique est actuellement en cours sur la transplantation de progéniteurs cellulaires dérivés de CSE comme thérapie de l'insuffisance cardiaque sévère (7). Ce protocole s'est appuyé sur une recherche préclinique ayant utilisé notamment plus de 350 rats, 50 souris immunodéficientes et 32 primates non humains. En dehors du cadre national, il est à noter que les pays de l'Union Européenne ont adopté des positions réglementaires différentes en matière de recherche sur

les CSE, reflétant la diversité des convictions. Grâce à l'outil Stem Cell World Map, la base de données internationale *StemGen* diffuse les approches juridiques et socio-éthiques d'une cinquantaine de pays concernant la recherche sur les CS (8) (tab. I). En fait, si la recherche en physiologie de la reproduction et du développement embryonnaire humains nécessite l'utilisation des CSE, le recours à ces dernières n'est pas indispensable pour la réparation tissulaire du sujet adulte. Il existe des alternatives, avérées ou prometteuses, posant moins de problèmes éthiques que les CSE, parmi lesquelles les CS du sang placentaire ou de tissus du sujet adulte (10) et les cellules somatiques reprogrammées (induced pluripotent stem cells ou iPSC) (5, 11) (tab. II). À titre d'exemple, le soutien hématologique des victimes irradiées en état d'aplasie médullaire profond peut être assuré par une greffe allogénique de CS hématopoïétiques du sang placentaire, de la moelle osseuse ou mobilisées dans le sang périphérique (13). De même, les fibroblastes et les kératinocytes sont des cellules adultes spécialisées nécessaires à la réparation de la peau, à condition qu'une couche basale de CS épidermiques ainsi qu'une jonction dermo-épidermique de bonne qualité soient préservées. Pour des raisons de tolérance immunitaire, certaines cellules doivent être prélevées de façon strictement autologue (du patient lui-même), d'autres peuvent être d'origine allogénique (supposant le recours à un donneur). La constitution d'une banque de CS autologues cryoconservées, établie en fonction des risques d'exposition professionnels de certaines catégories d'individus à des dommages potentiels, constituerait une alternative garantissant une tolérance optimale vis-à-vis du greffon. Ceci reste une question non tranchée. En outre, Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), dans son avis n° 74 du 22 avril 2002, a recommandé aux pouvoirs publics de promouvoir un important développement des banques publiques de sang du cordon à destinée essentiellement allogénique (14).

Des problèmes éthiques intrinsèques à la TC se posent également. Ainsi, si l'idéal paraît être de disposer de CS très immatures donc pluripotentes, leur utilisation en TC et en thérapie génique (TG) peut entraîner des modifications transitoires ou permanentes du receveur

Tableau I. Recommandations de *l'International Society for Stem Cell Research* pour l'utilisation clinique des recherches sur les CS (9).

Signature d'une charte de respect des bonnes pratiques en recherche préclinique et clinique utilisant des CS et produits dérivés
Evaluation des projets par le Comité consultatif national d'éthique comprenant des experts dans le domaine des CS
Déclaration écrite de consentement éclairé des donneurs et patients incluant la connaissance des risques encourus
Développement d'un référentiel commun par les scientifiques et les agences de régulation
Mise en place de normes de qualité et d'outils de gestion appropriés à la fabrication des produits de TC
Mise en œuvre d'études précliniques suffisantes chez des modèles animaux pertinents
Évaluation approfondie de la toxicité (tumorigénicité incluse) des cellules destinées aux essais cliniques, sur des modèles *in vitro* et *in vivo*
Suivi des patients traités sur le long terme et enregistrement des effets secondaires

Tableau II. Caractéristiques des différentes sources de CS utilisables en recherche et pour la clinique (13).

	CSE	CSA	iPSC
Accessibilité des cs	Très limitée*	illimitée	Limitée*
Potentiel d'expansion des CS	infini	Faible/élevé**	infini
Problèmes éthiques liés à l'utilisation des CS	élevés	Pas de problème	faibles
Risque de réaction du greffon contre l'hôte	élevé	Faible/pas de risque***	Pas de risque
Risque tumorigène	élevé	Pas de risque	élevé
Immuno-compatibilité	Pas d'appariement	Élevé/appariement complet***	appariement complet
Potentiel de différenciation	pluripotent	multipotent	pluripotent

CSE : cellules souches embryonnaires ; CSA : cellules souches du sujet adulte ; iPSC : cellules souches issues de la reprogrammation d'une cellule somatique.
*** accès aux CSE est limité par le faible nombre d'embryons humains.**
**** le potentiel d'expansion est limité en raison de la différenciation spontanée des cellules *in vitro*.**
***** la compatibilité des CSA allogéniques dépend du degré d'appariement HLA entre donneur et receveur. Appariement complet pour les cellules autologues.**

(reconstitution hématopoïétique allogénique ou chimérique, répression ou surexpression génique…) avec des risques sanitaires encore mal maîtrisés (tumeurs spontanées, épuisement du potentiel de prolifération, instabilité génomique (15, 16), immunogénicité (17). La manipulation *ex vivo* des CS peut en effet induire des lésions chromosomiques dont la détection et l'incidence physiopathologique sont un véritable défi pour le développement des biothérapies. Quant à l'expansion des CS dans des bioréacteurs, elle ne garantit pas l'accroissement de leur potentiel de reconstitution à long terme (18). En fait, les dommages à traiter requièrent souvent des produits de TC caractérisés par une taille et un état de différenciation appropriés pour exercer une fonction réparatrice adaptée. Pour cela, une phase d'expansion *ex vivo* est ici tout à fait justifiée. Quant au choix des réactifs mis en œuvre pour le conditionnement de la phase d'expansion *ex vivo*, il pose également des problèmes éthiques en fonction de l'origine des molécules utilisées. En intégrant ces divers éléments, le chercheur développe des produits cellulaires candidats dont il doit démontrer la bonne tolérance et l'efficacité ; le clinicien doit administrer un produit présentant toutes les garanties de sécurité sanitaire (*primum non nocere*). L'un et l'autre sont soumis à des contraintes éthiques qu'ils doivent bien apprécier. Chaque fois que la réparation tissulaire endogène peut être assurée par l'administration *in vivo* de cytokines, de facteurs de croissance ou autres médicaments, c'est une option sage. Dans la course à la CS universelle douée d'une capacité de rajeunissement (*rejuvenation*), le chercheur devra résister aux sirènes du succès à tout prix. La marchandisation de la TC est aussi une tentation pour le biologiste. À ce sujet et en accord avec l'avis n° 74 du CCNE (12), l'Académie nationale de médecine avait exprimé, le 19 novembre 2002, son souhait « d'interdire l'implantation de banques commerciales privées ayant pour objet le prélèvement et le stockage de sang de cordon pour un usage strictement autologue ».

Le choix pertinent des CS, qui dépend du tissu à réparer, est donc une question délicate puisque les aspects éthiques, d'accessibilité, de coût, d'innocuité et d'efficacité thérapeutique, doivent être bien évalués.

Une éthique de défense pour le choix des modèles animaux de TC

La recherche en TC pour la réparation tissulaire des blessures de guerre revêt une spécificité en raison de plusieurs facteurs : l'agressivité des agents de guerre et d'attentat, la gravité des lésions causées par ces agents (3) et enfin la nécessité d'une prise en charge médicale efficace en cas d'afflux massif de blessés. Les dommages corporels causés par des armes très vulnérantes (polycriblage, blast, transfixion) et des agents sidérant les capacités de réponse de l'organisme engageant souvent le pronostic vital, exigent une prise en charge médicale rapide et sophistiquée. Pour développer des contre-mesures médicales vis-à-vis des armes de guerre et des menaces NRBC, il n'existe pas de modèles cliniques éthiquement acceptables. En l'absence de techniques biomédicales alternatives, le développement de modèles animaux précliniques s'impose. C'est pourquoi les États-Unis se sont dotés en 2002 d'un texte législatif appelé « Animal Rule » pour répondre à la menace terroriste multiforme (19). Cependant, depuis cette date, seuls six médicaments ont été validés. Dans le respect de l'évolution de la réglementation européenne (4), ces modèles, déclinés en projets utilisant des animaux à des fins scientifiques, doivent être les plus pertinents possibles pour une application chez l'humain. Ils doivent simuler l'étiologie, la physiopathologie et la symptomatologie du dommage humain et répondre de façon fidèle aux interventions thérapeutiques (5). De ce fait, les primates non humains représentent des modèles particulièrement pertinents pour l'humain (20, 21). Le porc doit également être cité comme modèle approprié aux études précliniques sur la peau brûlée (22, 23), notamment pour évaluer l'intérêt thérapeutique de différentes sources de cellules souches/stromales mésenchymateuses (CSM) (24). Ces études, fondées elles-mêmes sur des modèles murins de brûlure (25) ont d'ailleurs précédé ou complètent l'utilisation clinique des CSM chez les grands brûlés (26), considérée comme traitement de référence par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique.

À ce jour, on dénombre huit essais cliniques utilisant des CSM, parmi lesquels l'essai ADIPOA dont le but est l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'injection intra-articulaire de CSM autologues isolées du tissu adipeux pour traiter l'ostéoarthrite du genou (27). Dans le domaine de la menace nucléaire et radiologique, une étude récente a en outre validé le mini-porc comme modèle pour l'humain en termes de cinétique des manifestations cliniques du syndrome aigu d'irradiation (28). Cependant, un modèle reste un modèle et il faut d'abord valider une hypothèse de façon homospécifique c'est-à-dire en utilisant par exemple des CS de porc chez le porc et de macaque chez le macaque. Quant à l'évaluation nécessaire des CS humaines, elle est possible dans un premier temps chez des animaux utilisés comme receveurs. Ces modèles, dits xénogéniques (greffes entre espèces ou genres différents), ont l'inconvénient d'induire des conflits immunitaires potentiels sauf en cas d'utilisation de CS favorisant la tolérance immunitaire comme les CSM et/ou de l'emploi de modèles animaux immunodéficients comme les souris NOD-SCID (25).

L'autorisation (voire le refus) de mise en œuvre de protocoles expérimentaux utilisant des animaux devant être soumis à des contraintes sévères en raison de la gravité des lésions à traiter ne peut être accordée qu'après un examen éthique approfondi, sans concession mais avec le souci de permettre aux scientifiques d'améliorer les traitements actuels ou de combler les lacunes thérapeutiques. Les procédures expérimentales mises en œuvre chez l'animal risquant d'être sévères dans le cas des projets biomédicaux de défense, le respect de la règle des 3 R (réduire, raffiner, remplacer) (29) doit être strictement observé. Pour cela, le nombre d'animaux utilisé doit être défini par une approche statistique préalable. Par ailleurs, de mauvais choix

méthodologiques ne sont pas rattrapables par l'analyse statistique des données, que l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques soit évaluée par des études de survie à court terme (doses létales d'agent toxique) ou par des études à plus long terme (modèle de dommage de niveau sublétal) (30). Ce serait une autre façon de bafouer la règle des 3 R que de ne pas prévoir des animaux en nombre suffisant dans le(s) groupe(s) contrôle(s) a priori plus exposé(s) à un risque létal, rendant ainsi l'étude ininterprétable par manque de données. Paradoxalement, les comités de lecture des articles soumis à des revues internationales n'adhèrent pourtant pas tous à la règle des 3 R et exigent souvent des auteurs l'utilisation d'un nombre élevé d'animaux sans réelle justification. Une évolution des mentalités est, sans doute, souhaitable. Enfin, le comité d'éthique concerné demandera une analyse rétrospective des procédures, parfois en cours de projet, lorsque les animaux sont soumis à des procédures expérimentales sévères et lorsque des primates non humains sont utilisés. Il faut ainsi savoir rapidement mettre un terme à des projets qui n'ont pas validé leurs hypothèses scientifiques (31, 32).

Après avoir abordé les contraintes relatives à la conduite d'une recherche sur les CS dont le but ultime est la réparation tissulaire des blessures de guerre et l'importance de l'évaluation éthique des projets expérimentaux qui la sous-tendent, il faut rappeler que la fin ne justifie pas les moyens et que l'esprit des lois de Bioéthique doit être respecté.

L'autonomie de la personne humaine garantie à toutes les étapes de la TC

Les lois de Bioéthique insistent sur le principe du respect de la dignité humaine (6). L'autonomie de la personne humaine doit être garantie à toutes les étapes de la recherche en TC, pour le donneur comme pour le receveur, du choix des CS à la qualité du produit cellulaire ou tissulaire. Le rapport risque/bénéfice doit être évalué pour le court et le long termes. On veillera, par exemple, à préserver le stock de CS du patient en cas de mobilisation par injection de facteurs de croissance pour une autogreffe ou celui du donneur en cas de mobilisation pour une allogreffe à un patient receveur. Les risques sanitaires (réactivation virale notamment en cas d'administration d'immunosuppresseurs) seront aussi bien maîtrisés. L'utilisation des CS dans le contexte biomédical de Défense doit viser avant tout la prise en charge thérapeutique des blessés comme c'est le cas dans le cadre général d'emploi de la TC. L'éthique de Défense reste naturellement une éthique de responsabilité et il faudra apprécier avec la plus grande prudence toute stratégie d'accroissement des performances du sujet sain *(human enhancement)* par TC ou TG, qui pourrait alors dévoyer l'identité et la dignité humaines.

Un cadre et des moyens adaptés à la conduite des recherches du SSA

Le décret 2013-118 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (4) définit un cadre pour la mise en place et le fonctionnement des comités d'éthique en expérimentation animale pour ce qui concerne l'évaluation éthique des projets de recherche qui leur sont soumis pour autorisation. Le décret définit également que le ministère de la Défense est compétent pour accorder les autorisations de projets provenant des établissements placés sous son autorité après saisine d'un des comités d'éthiques de ce ministère, par exemple celui du SSA. Ce décret est confirmé par l'Arrêté du 16 octobre 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques dans les établissements relevant du ministre de la Défense (33). En plus des moyens matériels requis, cette procédure nécessite une formation à l'éthique adaptée aux chercheurs, cliniciens, techniciens impliqués dans la recherche biomédicale de Défense ainsi qu'aux membres non spécialisés. La mise en place d'une formation continue en matière d'expérimentation animale devrait être ainsi clairement définie afin de permettre aux chercheurs d'intégrer harmonieusement les nouvelles exigences en matière d'éthique ainsi que les connaissances académiques et compétences acquises en laboratoire auprès d'un tuteur. L'organisation régulière, comme cela a été la règle ces vingt dernières années au sein du SSA, de journées et colloques consacrés à l'éthique, est également impérative afin de soutenir la motivation des personnels impliqués.

Conclusion

En outre, les projets conduits par le SSA ne trouveront leur pleine justification que si la société est sensibilisée aux enjeux de la recherche biomédicale de Défense qui ont été abordés plus haut. À ce titre, une communication ciblée sur les missions de la recherche au sein du SSA, via par exemple les réseaux sociaux, pourrait sensibiliser le public à leur légitimité, puisqu'essentiellement duales, elles profitent aussi bien au domaine des forces armées qu'à celui de la santé publique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Étude technico-opérationnelle REPARTISS, Centre d'analyse technico-opérationnelle de Défense, Direction Générale de l'Armement, 2011.
2. www.academie-sciences.fr/activite/prix/gp_fgs.htm : Prix pour la thérapie cellulaire et la médecine régénérative créé en 2012.
3. Christopherson GT, Nesti LJ. Stem cell applications in military medicine. Stem Cell Research & Therapy 2011 ; 2:40-50.
4. Décret no 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
5. Hyun I. The bioethics of stem cell research and therapy. J Clin Invest 2010 ; 120 : 71-5.
6. Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi no 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.
7. Menasché P, Vanneaux V, Fabreguettes JR, Bel A, Tosca L, Garcia Set al. Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors : a translational experience. Eur Heart J 2014 May 16. pii : ehu192.
8. www.stemgen.org
9. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Guidelines for the clinical translation of stem cells 2008.http://isscr.org/clinical_trans/pdfs/ISSCRGLClinicalTrans ; pdf.
10. Mizuno H, Tobita M. Concise review : adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. Stem Cells 2012 ; 30 : 804-10.
11. Zacharias DG, Nelson TJ, Mueller PS, Hook CC.The science and ethics of induced pluripotency : what will become of embryonic stem cells. Mayo Clin Proc 2011 ; 86 : 634-40.
12. de Revel T, Fagot T, Souleau B, Dormont D, Nedellec G.Secondary medullary aplasia from accidental radiation : therapeutic options and evolution of the concept. Can J Physiol Pharmacol 2002 ; 80 : 694-9.
13. Leeb C, Jurga M, McGuckin C, Forraz N, Thallinger C, Morrigl R, et al. New perspectives in stem cell research : beyond embryonic stem cells. Cell Prolif 2011 ; 44 : 9-14.
14. http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis 74.pdf
15. Chen Z, Zhao T, Xu Y. The genomic stability of induced pluripotent stem cells. Protein Cell 2012 ; 3 : 271-7.
16. Tarte K, Gaillard J, Lataillade JJ, Fouillard L, Becker M, Mossafa H, et al. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells : occurrence of aneuploidy without transformation. Blood 2010 ; 115 : 1549-53.
17. Araki R, Uda M, Hoki Y, Sunayama M, Nakamura M, Ando S, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. Nature 2013 ; 494 : 100-4.
18. Norol F, Drouet M, Pflumio F, Léonardi M, Mourcin F, Debili N, et al. Ex vivo expansion marginally amplifies repopulating cells from baboon peripheral blood mobilized CD34 + cells. Br J Haematol 2002 ; 117 : 924-34.
19. New Drug and Biological Drug Products ; Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs When Human Efficacy Studies Are Not Ethical or Feasible. Federal Register/Vol. 67, No. 105/Friday, May 31, 2002/Rules and Regulations p. 37988-98.
20. Hérodin F, Thullier P, Garin D, Drouet M. Nonhuman primates are relevant models for research in hematology, immunology and virology. Eur Cytokine Netw 2005 ; 16 : 104-16.
21. Drouet M, Garrigou P, Peinnequin A, Hérodin F. Short-term sonic-hedgehog gene therapy to mitigate myelosuppression in highly irradiated monkeys : hype or reality ? Bone Marrow Transplant. 2014 ; 49 : 304-9.
22. Agay D, Scherthan H, Forcheron F, Grenier N, Hérodin F, Meineke V, et al. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome : development of a minipig model. Exp Hematol 2010 ; 38-945-56.
23. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, Riccobono D, Hérodin F, Meineke V, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome. Plos One 2012 ; 7 : e31694.
24. Linard C, Tissedre F, Busson E, Holler V, Leclerc T, Strup-Perrot C et al. Therapeutic Potential of Gingival Fibroblasts for Cutaneous Radiation Syndrome : Comparison to Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cell Grafts. Stem Cells Dev. 2015 Feb 26.
25. François S, Mouiseddine M, Mathieu N, Semont A, Monti P, Dudoignon N, et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. Ann Hematol 2007 ; 86 : 1-8.
26. Bey E, Prat M, Duhamel P, Benderitter M, Brachet M, Trompier F, et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. Wound Repair Regen 2010 ; 18:50-8.
27. https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585857
28. Moroni M, Elliott TB, Deutz NE, Olsen CH, Owens R, Christensen C, et al. Accelerated hematopoietic syndrome after radiation doses bridging hematopoietic (H-ARS) and gastrointestinal (GI-ARS) acute radiation syndrome : early hematological changes and systemic inflammatory response syndrome in minipig. Int J Radiat Biol 2014 ; 90 : 363-72.
29. Russell WMS, Burch RL. Principles of Humane Experimental Technique. Springfield : Charles C. Thomas ; 1959.
30. Gronvall GK, Trent D, Borio L, Brey R, Nagao L. The FDA animal efficacy rule and biodefense. Nat Biotechnol 2007 ; 25 : 1084-7.
31. Drouet M, Mayol JF, Norol F, Peinnequin A, Zarski JP, Létoublon C, et al. Lack of evidence of sustained hematopoietic reconstitution after transplantation of unmanipulated adult liver stem cells in monkeys. Haematologica 2007 ; 92 : 248-51.
32. Haond C, Drouet M, Derdouch S, Bonnet ML, Norol F, Mayol JF, et al. In vitro and in vivo evaluation of the haematopoietic potential of skeletal muscle in a non-human primate model. Bone Marrow Transplant 2008 ; 41 : 579-84.
33. Arrêté du 16 octobre 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques dans les établissements relevant du ministre de la Défense.