

# de la recherche et essais cliniques

Plus les cellules souches ont de potentialité, plus elles se reproduisent de façon symétrique. Plus les tissus et les organes deviennent différenciés, plus les cellules souches se divisent de façon asymétrique.

De l'état quiescent et indifférencié de la cellule mère, la cellule fille va devenir fonctionnelle au cours d'un processus dit de différenciation cellulaire lié à l'organe ou au tissu dans lequel elle se trouve. Une cellule différenciée est une cellule capable de remplir une mission précise. Elle se caractérise par une fonction physiologique spécifique, une morphologie particulière et la synthèse d'un ensemble de molécules propres à chaque type de différenciation. Elle acquiert la capacité d'émettre des messages de différenciation. Il existe environ deux cents types de cellules différenciées chez l'homme. C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques, dont le rôle est de toute première importance. Elles sont responsables du renouvellement à un taux constant des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Ces cellules sont dispersées dans toute la moelle osseuse hématopoïétique. Les cellules souches adultes sont multipotentes car elles peuvent permettre la régénération de plusieurs types de tissus. Contrairement aux cellules souches embryonnaires dites pluripotentes, leur spectre de différenciation est limité.

## Diversité des cellules souches adultes

Par opposition aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes regroupent aussi bien les cellules provenant d'adulte, de nouveau-né que de fœtus.

Ce contingent cellulaire constitue un ensemble assez hétéroclite. Il est constitué de cellules à la localisation, la fonctionnalité et la potentialité très variables, d'où la nécessité d'un démembrement tenant compte de cette diversité.

## Des cellules souches multipotentes entre l'embryon et l'adulte

Il s'agit des cellules du sang de cordon et des cellules souches fœtales. Le sang de cordon provenant du placenta (sang placentaire) est une source de cellules souches de potentialité intermédiaire entre celles de l'embryon et celles de l'adulte. Les cellules souches adultes ne sont pratiquement que multipotentes. Les cellules souches embryonnaires apparaissant avant elles dans l'ontogénèse (développement embryonnaire) et comportent probablement encore un taux significatif de cellules pluripotentes.

Ces cellules multipotentes du sang placentaire ont de nombreux avantages par rapport aux cellules souches adultes. D'une part, elles ont plus de potentialités, et d'autre part, elles expriment moins d'antigènes du système HLA (marqueurs cellulaires qui gouvernent la tolérance ou le rejet des greffes) à leur surface.

Ces antigènes d'histocompatibilité revêtent une grande importance puisqu'ils sont les dispositifs par lesquels les cellules souches administrées à un individu pourront être reconnues comme étrangères par son système immunitaire.

Toute reconnaissance d'un antigène étranger déclenche un mécanisme de rejet, plus ou moins intense et plus ou moins précoce. Le moindre risque de rejet immunitaire ne permet pourtant pas d'éviter totale-

ment un recours aux médicaments immunosuppresseurs.

Il semble bien que le sang de cordon recèle aussi des cellules pluripotentes appelées Umbilical Stem Cord Cell (USCC). Ces cellules ont plus de potentiel pour aboutir à la création des différents types de tissus et d'organes. Toutefois, ces cellules, indispensables au développement de l'embryon, seraient présentes en faible proportion et seraient difficiles à individualiser, à cultiver et à congeler. Quant aux cellules souches fœtales, les organes et les tissus prélevés lors des interruptions de grossesse en comportent un important contingent.

Ces cellules souches fœtales comprennent une moindre proportion de cellules pluripotentes qu'au stade embryonnaire. Leur capacité d'autorenouvellement serait particulièrement efficace pour régénérer de la peau. Cependant, les cellules fœtales posent certaines questions d'importance pour leur utilisation thérapeutique. Même si les problèmes immunologiques sont relégués au second plan en raison de la moindre expression des antigènes HLA, le recueil de ce type de tissus présente un défi éthique technique (lourdeur de la procédure, matériel nécessaire à l'intervention).

## Les cellules souches chez la personne adulte

Les cellules souches adultes sont probablement présentes et dispersées dans tous les organes du corps humain adulte. Plus ou moins rassemblées dans des microenvironnements improprement appelés «niches», elles participeraient à la régénération de l'organe ou des tissus où elles sont situées en fonction des signaux biochimiques (facteurs de croissance spécifiques) envoyés et reçus. Certains auteurs pensent que les cellules souches sont réellement multipotentes et que transférées dans un organe où elles recevraient des signaux spécifiques de développement, elles seraient capables de provoquer la régénération du tissu ou de cet organe bien qu'elles proviennent d'un autre. La localisation et l'identification des cellules souches dans tout l'organisme ne sont pas actuellement complètement réalisées.

Il reste à établir les organes où il est possible d'identifier suffisamment et d'isoler pour les prélever des cellules souches. En l'état actuel des connaissances, c'est un premier défi de taille.

## Les essais cliniques sur les cellules souches adultes

Un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours d'exécution en particulier en France. Ils concernent principalement trois types de pathologies : les maladies du système nerveux central, les maladies cardiaques et les lésions de la peau. En effet, certaines maladies du système nerveux central concentrent de grands espoirs thérapeutiques grâce à l'utilisation, parfois coordonnée avec la thérapie génique, des cellules souches adultes.

Si la maladie de Parkinson est la plus évoquée dans les indications concernant la greffe de cellules souches embryonnaires, il faut noter les essais cliniques traitant la chorée de Huntington (dégénérescence neurologique héréditaire provoquant d'importants

troubles moteurs et cognitifs, anciennement appelée danse de Saint Guy). La maladie de Huntington est une affection héréditaire du système nerveux central due à une dégénérescence de certains noyaux gris centraux du cerveau.

On a tenté, grâce à la thérapie cellulaire et l'implantation in situ, de régénérer les neurones affectées par la maladie. L'essentiel de cette activité expérimentale et clinique concernant cette pathologie s'est porté sur l'utilisation des cellules souches fœtales afin de mettre au point une thérapie cellulaire chez des patients atteints de maladies neurodégénératives. Les premiers résultats positifs obtenus, en France, chez trois des patients traités pour leur maladie de Huntington, ont permis de procéder à des essais cliniques sur une centaine de patients. Ceux-ci ont été répartis en deux groupes successifs pour lesquels les essais cliniques ont été différés de 18 mois afin de pouvoir bénéficier des résultats antérieurs. Une fois le bénéfice de cet essai acquis, il sera possible de passer à une application thérapeutique plus large. Si apparemment, cette technique semble bien maîtrisée, des obstacles restent encore à surmonter. Tout d'abord sur le plan logistique. Ces interventions rendent nécessaire la mobilisation de moyens considérables pour chaque patient, le traitement d'un seul patient se faisant en deux temps. L'obtention de cellules souches fœtales ne peut se pratiquer qu'après une interruption de grossesse réalisée la veille de l'opération par un obstétricien formé spécifiquement. Puis ce matériau doit pouvoir suivre toute une chaîne ininterrompue de manipulations, des biologistes au chirurgien.

En l'état, dans une même équipe, il n'est possible d'effectuer une intervention que toutes les trois semaines. Le nombre de sujets à traiter étant extrêmement élevé, se posent des problèmes d'accès au traitement. Ces interventions requièrent non seulement une multidisciplinarité des acteurs, mais en plus une réelle interdisciplinarité. Seulement dix patients par centre et par an peuvent être traités, et il y a actuellement cinq centres en France possédant la technique et les équipes

nécessaires à ces interventions. En ce qui concerne les maladies cardiaques, un essai clinique a été coordonné, en France, pour pallier des insuffisances cardiaques secondaires à des infarctus du myocarde chez une dizaine de patients.

Cet essai reposait sur la culture in vitro de myoblastes (cellules musculaires jeunes) prélevés sur un muscle squelettique, soit les précurseurs des fibres musculaires, à partir d'un prélèvement effectué chez le malade. Ces cellules cultivées ont ensuite été implantées, grâce à la radiologie interventionnelle, dans le cœur du patient afin de régénérer le muscle cardiaque. Un premier essai de phase I pratiqué sur dix patients a fourni des résultats encourageants.

En effet, 62% des aires du cœur ayant reçu les greffes de cellules souches ont cessé de dysfonctionner entraînant une restauration plus ou moins marquée de l'efficacité des contractions du ventricule gauche. Une limite importante à cette technique réside dans le taux de perte des cellules qui est estimé à 50%. En effet, longtemps sous-estimée, la question de la concentration des cellules est désormais prise en compte. Sachant que dans les cellules de moelle prélevées il n'y a que 0,01% de cellules souches. L'efficacité de la greffe en dépend largement. Cette question pourrait être en

partie résolue par l'utilisation de cellules souches embryonnaires dont les capacités de prolifération permettraient de pallier ces pertes. En ce qui concerne les lésions de la peau, un succès thérapeutique a été obtenu, en France (en 2006 à l'hôpital militaire de Percy), dans le cadre d'une greffe cellulaire sur une main irradiée. La nouveauté réside dans l'utilisation de cellules souches issues de la moelle au lieu de cellules souches présentes dans l'épiderme.

Celles-ci ont été retenues à cause de l'importance et de la gravité des lésions qui avaient probablement détruit les cellules souches de l'épiderme, très sensibles aux radiations. Cependant, l'opération a plus consisté à fabriquer un pansement cellulaire donnant aux cellules du patient le temps de se reconstituer, plutôt qu'une réelle régénération.

A l'heure actuelle, il est possible de fabriquer artificiellement de l'épiderme. En revanche, il reste difficile de reconstituer tous les composants indispensables de la peau en particulier la fonction respiratoire, la transpiration, la sensibilité, les capacités immunitaires et la repousse des poils. Récemment, l'équipe française de génomique fonctionnelle au Commissariat à l'énergie atomique a réussi à démontrer la présence de cellules souches dans des cultures de peau humaine adulte et à les isoler. Ces travaux d'importance pourront permettre d'améliorer le traitement des grands brûlés. Et enfin, une équipe suédoise a réussi une greffe de trachée (arbre respiratoire formé de cartilage) semée de cellules souches. Une technique innovante et un espoir fondé. En effet, l'opération fut complexe mais les résultats sont probants. Il s'agit de la première greffe de trachée avec

**Quant aux cellules souches fœtales, les organes et les tissus prélevés lors des interruptions de grossesse en comportent un important contingent. Ces cellules souches fœtales comprennent une moindre proportion de cellules pluripotentes qu'au stade embryonnaire. Leur capacité d'autorenouvellement serait particulièrement efficace pour régénérer de la peau.**

ensemencement de cellules souches, réalisée chez une jeune femme de 30 ans atteinte d'une bronchomalacie (aplatissement des bronches) au stade terminal, se traduisant par une tolérance parfaite et un recouvrement d'une fonction pulmonaire normale lui permettant une existence inespérée. La technique repose sur l'ensemencement d'un greffon trachéal déplété des cellules du donneur (on a enlevé les cellules du donneur laissant que la structure cartilagineuse de la trachée prélevée chez un patient décédé).

La structure trachéale ainsi préparée est ensuite ensemencée avec des cellules souches issues de cellules épithéliales (cellules recouvrant les surfaces des organes) et de chondrocytes (cellules formant le cartilage) autologues (cellules du patient lui-même, évitant ainsi le rejet).

Quatre mois après la transplantation, le greffon trachéal s'est re-cellularisé récupérant ainsi une capacité pulmonaire totale. Les biopsies effectuées un an après la greffe ont montré une complète re-cellularisation du greffon trachéal et l'apparition d'un épithélium cilié à deux ans ainsi qu'un aspect anatomique parfaitement normal.

Des questions restent posées, après cinq ans de recul, quant à la stabilité à long terme du greffon et des risques de transformation néoplasique (cancéreuse) à craindre avec l'implantation de cellules souches.

La lumière à ces questions viendra de la recherche car «la source intime de nos connaissances est l'expérimentation», dit Claude Bernard.

K. S.

\* Directeur de recherche, hôpital Ed. Herriot, Lyon, conseiller, chargé des hôpitaux auprès du maire de Lyon.