

ET RÉGÉNÉRATIVE

des cellules souches

La découverte des cellules ES humaines est une grande avancée en perspectives thérapeutiques. Cependant, leur utilisation en clinique se heurte à plusieurs obstacles.

D'abord, les conditions actuelles de culture ont recours à des cellules nourricières

Les cellules greffées survivent jusqu'à dix ans après leur transplantation, sans signe de lésion dégénérative du greffon chez l'homme, indiquant une bonne tolérance du greffon fœtal par le système immunitaire du receveur. La transplantation cellulaire directement dans le système

(cellules de la peau) de souris, au Japon par Yamanaka, 2006). Elles sont obtenues en insérant dans leur noyau quatre gènes (appelés Oct-3/4, SOX2, Klf4 et c-Myc ou Lin28) qui ne s'expriment normalement qu'au stade embryonnaire et dont l'expression devient alors constitutive. Après trois à quatre semaines, un petit nombre de cellules sont considérées comme des cellules pluripotentes, identifiées par la présence d'un marqueur spécifique (appelé Nanog), un critère majeur de la pluripotentiaité. Comme les cellules ES, elles ne peuvent à elles seules former un embryon. Les avantages qu'elles présentent sont de ne pas poser de problème éthique majeur, puisqu'elles ne sont pas issues d'embryons et de pouvoir produire des cellules pluripotentes à partir des cellules déjà différenciées. Une des limitations de leur usage en thérapeutique est le transfert aléatoire des gènes viraux utilisés dans le transfert dans le génome des cellules. Cette insertion peut induire des mutations aboutissant à leur immortalisation (risque tumoral).

Et enfin les cellules souches adultes sont celles dont l'obtention est le plus difficile et elles sont pourtant utilisées en clinique. Elles présentent comme premier avantage de ne poser aucun problème d'éthique, puisque dans le cas des autogreffes, ce sont les propres cellules souches du patient qui sont extraites, pour lui être ensuite injectées. Elles sont pluripotentes et peuvent produire des cellules de

sont pas tout à fait immunocompétentes. Cela signifie qu'elles sont relativement immatures sur le plan immunologique et que la greffe peut être envisagée dans des situations où donneur et receveur ne sont pas totalement compatibles au niveau de leur système HLA (groupes tissulaires de compatibilité), sans pour autant aggraver les risques de complications immunologiques (maladie ou réaction du greffon contre l'hôte).

Le sang de cordon ombilical : le sang des nouveau-nés contient, de manière tout à fait naturelle, une assez grande quantité de cellules souches hématopoïétiques. Or, une partie du sang du nouveau-né (celle qui se situe dans le cordon ombilical) ne lui sert plus dès la naissance. Ce sang ombilical peut donc être prélevé juste après la naissance, sans nuire au bébé, et servir de greffon de cellules souches hématopoïétiques même si le volume de sang disponible est faible (80 à 200 millilitres).

Comme pour les cellules souches issues du foie fœtal, les cellules souches du sang de cordon ne sont pas tout à fait immunocompétentes et peuvent, ainsi, être greffées sans tenir compte de la parfaite compatibilité entre le donneur et le receveur.

Le sang périphérique : comme le sang périphérique n'est pas très riche en cellules souches, il est nécessaire d'administrer au donneur, avant d'effectuer le prélèvement, un médicament appelé facteur de croissan-

(«feeder») et à des milieux conditionnés issus d'espèces animales, qu'il faut remplacer par des milieux de culture synthétiques.

Aussi, les cellules ES, au pouvoir de division illimité, présentent un risque potentiel de formation de tumeurs, qui n'existe plus si toutes les cellules réinjectées se différencient. Le risque dans ce cas est le rejet, car différenciées, elles sont reconnues comme étrangères par le receveur. La solution, dans ce cas, demeure le clonage thérapeutique. Mais l'obstacle majeur est éthique. Il réside dans l'idée d'utiliser des embryons comme «pièces détachées» pour réparer les humains.

Quant aux cellules souches fœtales, elles sont prélevées chez des fœtus issus d'une interruption thérapeutique ou volontaire de grossesse.

Les isoler d'un fœtus pose des problèmes éthiques évidents. Cependant, elles ont permis des progrès décisifs. La greffe des cellules souches issues du foie fœtal chez les enfants atteints de déficits immunitaires sévères (bébés-bulle) par Jean-Louis Touraine dans les années 1980 à Lyon (France) a ouvert la voie à d'autres utilisations thérapeutiques.

Par exemple, dans des cas de maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, chorée de Huntington) irréversibles chez l'adulte, des greffes de neurones fœtaux et de cellules souches fœtales ont été réalisées par les équipes de Freeman, Reubinoff, Reed et Péchanski dans les années 2000 aux Etats-Unis et en France, pour remplacer dans ces maladies neurodégénératives. Ainsi, dans le cas de la maladie de Parkinson, vingt-cinq interventions portant sur les deux hémisphères cérébraux ont été pratiquées chez treize malades parkinsoniens. Une amélioration des symptômes, de 30 à 40% par rapport à l'état antérieur, a été observée dans la

nerveux central constitue un cas particulier et suscite d'énormes espoirs dans cette maladie.

Depuis récemment, il est possible d'obtenir des cellules souches provenant du sang du cordon ombilical des nouveau-nés. Elles peuvent être congelées dans des banques de cellules souches qui permettent, au niveau mondial, de disposer de cellules hématopoïétiques compatibles pour greffer les patients. Elles sont également un enjeu commercial, car plusieurs firmes proposent aux parents de les stocker pour permettre aux enfants d'avoir recours à leurs propres cellules souches adultes, en cas de grave maladie car le problème de la compatibilité tissulaire ne se pose pas (autogreffe).

Ces cellules possèdent une multipotentialité plus élevée que les cellules adultes. Cependant, le nombre limité de cellules souches présentes dans le sang du cordon ombilical restreint leur application aux enfants ou nécessite leur multiplication dans le laboratoire.

Les cellules souches du sang de cordon ombilical ont permis, depuis 1989, plus de 7 000 transplantations dans le monde entier.

Quant aux cellules souches pluripotentes induites (appelées cellules iPS cells pour «inductive pluripotent stem cells»), découvertes récemment, constituent probablement une alternative aux autres sources de cellules souches. Elles constituent une avancée majeure dans la recherche des cellules souches car elles permettent d'avoir des cellules souches pluripotentes sans avoir recours à des embryons. La découverte des cellules iPS est issue des connaissances accumulées sur les cellules ES. En effet, les gènes responsables de la pluripotentiaité des cellules ES sont maintenant connus.

En introduisant certains de ces gènes

morphologie et de fonction très différentes, généralement groupées au sein d'un même organe ou tissu. Les cellules du sang et de la peau, aisément accessibles, sont déjà utilisées en thérapeutique.

Dans la pratique

Selon les sites accessibles des différentes sources de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, foie fœtal, sang périphérique, sang de cordon ombilical des nouveau-nés), le mode opératoire de leur obtention est, brièvement, décrit comme suit.

La moelle osseuse : le prélèvement a lieu sous anesthésie générale au niveau des os du bassin (crête iliaque supérieure). Il dure environ un peu plus d'une heure.

On prélève une quantité de cellules suffisante pour une récupération normale de la moelle du receveur après greffe.

La quantité nécessaire est de l'ordre de 10 à 20 millilitres par kilogramme du poids du receveur. Les principaux inconvénients sont ceux liés à l'anesthésie et les douleurs au site de ponction.

Le foie fœtal : le foie de fœtus, issu d'interruption de grossesse ne dépassant pas quatorze semaines de gestation, est prélevé chirurgicalement. Il est dilacéré et les cellules souches en sont extraites et purifiées (centrifugation, lavages, tri cellulaire). La viabilité des cellules vérifiée ainsi que les examens bactériologiques et virologiques, les cellules souches sont perfusées au receveur.

Une des particularités des cellules souches du sang de cordon est qu'elles ne

Et enfin les cellules souches adultes sont celles dont l'obtention est le plus difficile et elles sont pourtant utilisées en clinique. Elles présentent comme premier avantage de ne poser aucun problème d'éthique, puisque dans le cas des autogreffes, ce sont les propres cellules souches du patient qui sont extraites, pour lui être ensuite injectées. Elles sont pluripotentes et peuvent produire des cellules de morphologie et de fonction très différentes, généralement groupées au sein d'un même organe ou tissu.

majorité des cas. Quant à la chorée de Huntington (maladie appelée également la «danse de Saint Guy», d'origine génétique aboutissant à la démence), cinq patients ont fait l'objet d'implantations bilatérales de cellules souches d'origine fœtale.

dans des cellules somatiques adultes différenciées, il est possible de les reprogrammer en cellules pluripotentes. Les cellules iPS sont pluripotentes comme les cellules ES. Elles ont été produites pour la première fois en 2006 à partir de fibroblastes

La première grande nouvelle est que les cellules souches, quelle qu'en soit la source, ont la capacité de se transformer en d'autres types de cellules. La deuxième grande nouvelle est que non seulement elles le peuvent mais elles le font, de manière tout à fait naturelle, tous les jours de notre vie.

ce (G-CSF ou Granulocyte Colony Stimulating Factor). Ce traitement permet de stimuler (et de mobiliser) temporairement la production de cellules souches qui, de la moelle osseuse, passent alors dans la circulation sanguine. Ce traitement provoque généralement des douleurs osseuses passagères, liées à la stimulation médullaire. Les cellules souches circulantes sont ensuite extraites du sang par cytophérèse (au moyen d'un appareil séparateur de cellules fonctionnant sur le principe que toutes les cellules n'ont pas la même densité et pourront donc être séparées par centrifugation : on parvient ainsi à trier les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, et les cellules souches se trouvent parmi les globules blancs).

En résumé, comme c'est le cas pour de nombreuses découvertes scientifiques, une percée significative se produit souvent après la mise au point d'un instrument permettant de jeter un regard neuf sur notre environnement. Avec un lot de grandes nouvelles en perspective.

La première grande nouvelle est que les cellules souches, quelle qu'en soit la source, ont la capacité de se transformer en d'autres types de cellules.

La deuxième grande nouvelle est que non seulement elles le peuvent mais elles le font, de manière tout à fait naturelle, tous les jours de notre vie.

K. S.
*** Professeur des universités, directeur de recherches, service d'immunologie des transplantations, CHU de Lyon, France.**