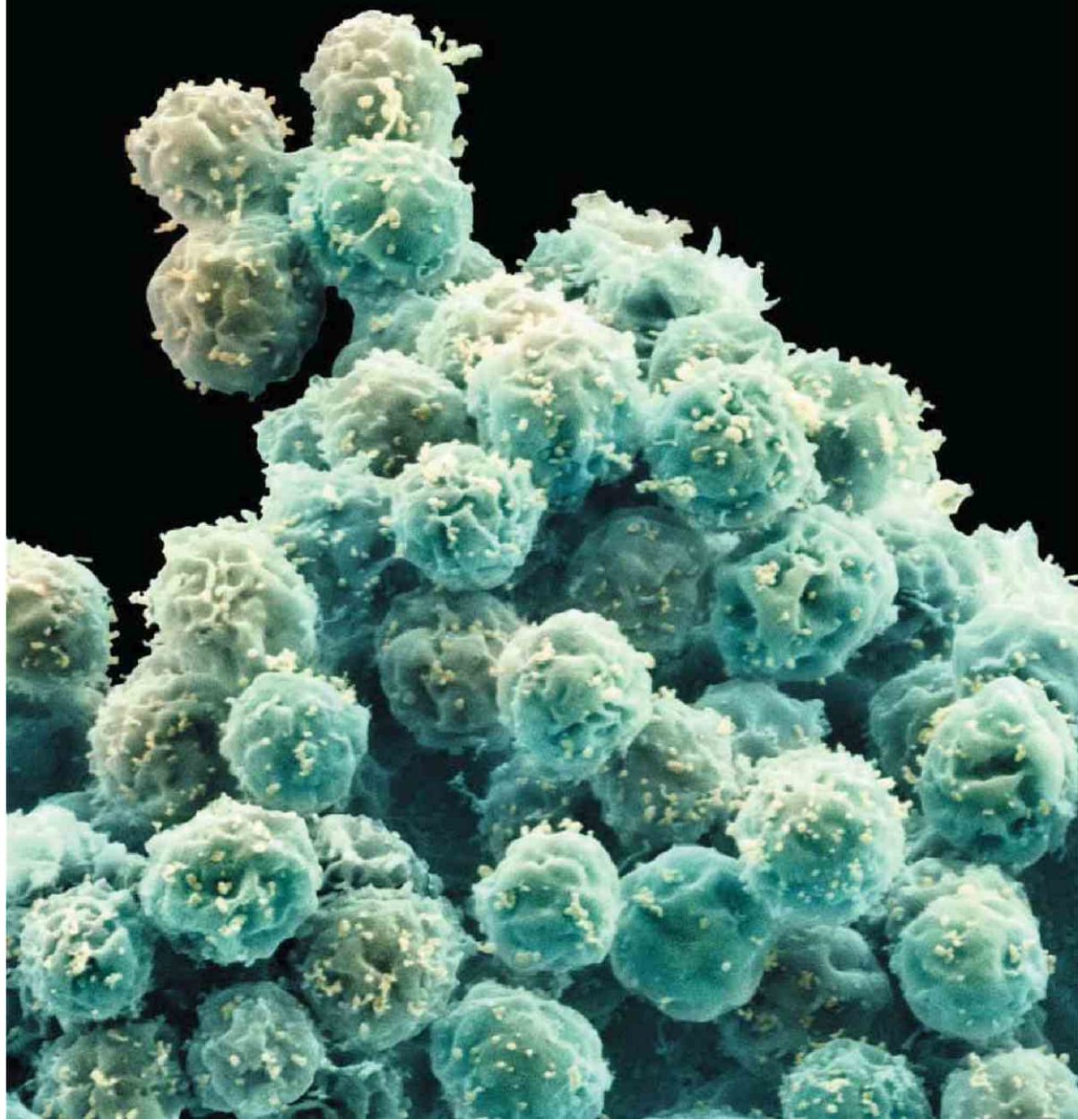


LA RÉGÉNÉRATION CELLULAIRE, UNE RÉVOLUTION MÉDICALE



Encore expérimentaux, les traitements à base de cellules souches avancent bon train, préfigurant la percée d'une médecine régénérative. Un secteur stratégique pour notre souveraineté sanitaire mais aussi lourd d'enjeux financiers. Quelques start-up tricolores tentent de maintenir la France dans la course.

Par Stefano Lupieri

L'expérience remonte à 2021. Mais l'article scientifique sur cette première mondiale vient tout juste de sortir. Et commence à être commenté. La start-up bordelaise TreeFrog Therapeutics y explique comment elle a réussi à produire 15 milliards de cellules souches pluripotentes de qualité pharmaceutique, en seulement une semaine. Visuellement, le résultat présenté il y a deux ans ne payait pas de mine : une grosse bonbonne de 10 litres emplit d'un liquide dense de couleur orange. Mais pour les progrès des thérapies à base de cellules souches c'est une belle avancée. Qui lève un nouvel obstacle au développement de la médecine dite régénérative.

Un domaine qui suscite de grands espoirs chez tous les patients dont les organes dysfonctionnent ou ont été lésés, voire qui sont atteints de maladies dégénératives, et pour lesquels la seule solution, actuellement, c'est la greffe. Quand c'est possible. La perspective avec les cellules souches, c'est d'arriver, grâce à une injection de ces constituants vivants, à faire

en sorte que les organes se régénèrent par eux-mêmes. Un processus qui ne relève pas de la magie mais des mécanismes fascinants de la biologie cellulaire.

De fait, c'est à partir de ces cellules souches dites pluripotentes, qui n'apparaissent que dans les quinze premiers jours de la vie intra-utérine de l'embryon, que tous nos organes se forment. Par division et spécialisation cellulaire. Théoriquement, avec les bons facteurs de croissance envoyés dans la bonne séquence, on pourrait reconstituer tous les tissus corporels. Une vraie fontaine de jouvence en puissance. Mais avant de concrétiser ce fantasme et de passer à l'étape du médicament puis de la routine clinique, il s'agit de produire assez de ces cellules miraculeuses. Et il en faut des milliards. Et bien sûr avec une qualité irréprochable. Une condition incontournable pour démocratiser les traitements. D'où l'intérêt du process mis au point par TreeFrog Therapeutics.

Née en 2018 de la rencontre sur les bancs de Normale Sup entre le biologiste Maxime

À gauche, micrographie électronique à balayage coloré (MEB) de cellules souches embryonnaires, dites pluripotentes. À droite, chez TreeFrog Therapeutics, à Pessac. La start-up a mis au point C-Stern, un procédé révolutionnaire qui permet de fabriquer 5000 capsules de culture des cellules souches pluripotentes à la seconde.



Ci-contre,
à Mulhouse,
CellProthera
développe un concept
thérapeutique de
réparation
tissulaire à partir
de cellules souches,
(de dos, Aurélien
Goubaud, responsable
du laboratoire, avec
une poche de cellules
souches).
En bas à droite,
micrographie
électronique à
balayage coloré
d'une cellule souche
pluripotente induite.
Ce type de cellule
est issu d'un procédé
de reprogrammation
de cellules adultes
à qui on a fait
remonter le temps
pour ensuite
les respecialiser
dans n'importe
quel type de tissu.



Feyeux et le physicien Kévin Alessandri, cette start-up a progressé très vite. « En seulement deux ans nous avons réussi à passer de la production d'un volume expérimental à celle d'un volume industriel », s'enorgueillit le PDG Frédéric Desdoutis. Le secret réside dans un procédé d'encapsulation des cellules souches dans des enveloppes protectrices d'hydrogel. Ainsiensemencées, ces microbilles sont ensuite placées dans un bioréacteur alimenté par des facteurs de croissance, favorisant leur multiplication. Preuve de l'attrait suscité par ce process, TreeFrog a réussi à lever en 2021 la coquette somme de 64 millions d'euros.

Aujourd'hui, avec Cell Prothera, Goliver et autre Cell Easy, TreeFrog Therapeutics fait partie du petit peloton de start-up nationales qui essayent de défendre la place de la France sur ce marché encore émergent, mais aux enjeux considérables d'un point de vue économique et de souveraineté pharmaceutique. Car le secteur est déjà très largement labouré par les entreprises américaines et, dans une moindre mesure, asiatiques.

Comme toujours en matière de recherche médicale, la route est longue avant le premier traitement. Et, s'agissant de médicaments à

15
MILLIARDS

Le nombre
de cellules
souches
pluripotentes
de qualité
pharmaceutique que
la française
TreeFrog
Therapeutics
a réussi
à produire en
une semaine
seulement.

base de cellules vivantes, c'est encore plus compliqué. « Difficile de percer les mystères du grand livre de la vie sans "pierre de Rosette" », soupire Guillaume Costecalde, le PDG de Cell Easy. D'autant qu'il existe plusieurs types de cellules souches.

Les pluripotentes, dites aussi embryonnaires, ont été découvertes dans les années 1980. Ce sont les plus puissantes puisqu'elles peuvent se transformer en n'importe quel tissu. Mais elles sont aussi éphémères. Pour en disposer, il faut les prélever sur des embryons. Les premières lignées ainsi extraites remontent aux années 1990 et ont permis de lancer les manipulations in vitro à des fins de recherche.

Mais, dès les années 1960 on avait mis en évidence un autre type de cellules souches avec un potentiel plus limité. En fait, si notre organisme n'est pas capable comme celui du lézard ou de la salamandre de faire repousser des membres tout entiers, il est tout de même programmé pour régénérer certains tissus comme le sang, la peau, l'épithélium, voire un organe comme le foie, grâce à un réservoir de cellules souches spécialisées. À l'inverse des cellules embryonnaires pluripotentes, celles-ci ne peuvent, selon les cas, reconstituer qu'un

Conscient de l'enjeu de souveraineté autour des thérapies cellulaires, l'État français a soumis à Bruxelles, en novembre 2022, un programme collaboratif ciblé sur les biothérapies d'avenir, dans le cadre de l'appel à projet PIIEC (Projet

important d'intérêt économique commun). Baptisé The Drug Cell, il vise à faire émerger une filière française couvrant l'ensemble de la chaîne de valeur des « cellules médicament », de la production des matières premières à l'industrialisation des traitements. Le verdict

de la Commission n'est pas attendu avant la fin de l'année mais une joint-venture est déjà en cours de création autour de l'Établissement Public du Sang et d'une dizaine de membres fondateurs publics et privés où l'on retrouve notamment Goliver

Therapeutics. Plus une vingtaine de partenaires de second rang, parmi lesquels Cell Prothera et TreeFrog Therapeutics. Une mutualisation de moyens qui vise à attirer des capitaux pour faire de cet acteur un leader européen du secteur.

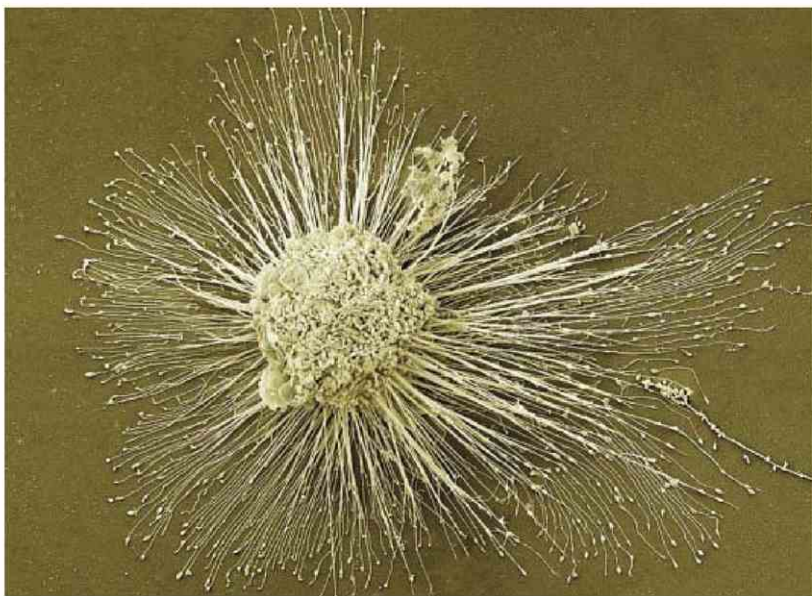
petit nombre, voire un seul type de cellules. On les dit donc multipotentes ou unipotentes. En revanche, elles sont disponibles à tout moment dans notre corps.

Au fur et à mesure, les scientifiques ont identifié toute une batterie de cellules souches de ce type. À commencer par les hématopoïétiques qui servent en particulier à formation des globules blancs et des globules rouges. Sans doute les plus connues et déjà impliquées dans le traitement de certaines leucémies grâce à des greffes de moelle. Les mésenchymateuses interviennent de leur côté, dans la reconstitution des os et des cartilages. Mais il y a aussi les neurales et les rétinienne... La plupart des organes ont les leurs, plus ou moins nombreuses et plus ou moins performantes.

Le grand tournant dans ce domaine est survenu en 2006 lorsque le chercheur japonais Shinya Yamanaka a réussi à faire remonter le temps à de banales cellules de peau, pour les ramener, en les reprogrammant, à leur état de cellules souches embryonnaires. Une découverte de rupture qui lui a valu le prix Nobel en 2012. Dès lors, on disposait d'un process pour accéder à un réservoir potentiellement illimité de ce type de cellules pluripotentes qu'on a baptisé « induites » (CSPi), sans les problèmes éthiques liés à leur extraction dans l'embryon. Encore fallait-il apprendre, pour les utiliser en clinique, à les « respecialiser » dans le tissu voulu. Un nouveau défi auquel se sont, depuis, attelés les scientifiques. Et qui a fait l'objet de beaucoup de publications. De fait, aujourd'hui, les chercheurs et les start-up qui tentent de mettre au point des traitements suivent deux grandes voies. Les uns utilisent des cellules souches adultes spécialisées, les autres travaillent à partir des CSPi.

Crée en 2009, Cell Prothera creuse le sillon des cellules souches adultes spécialisées. Son traitement expérimental vise à régénérer les zones d'un cœur endommagées par un infarctus. Cette jeune pousse qui a déjà levé près de 50 millions d'euros, se sert d'un certain type de cellules hématopoïétiques porteuses d'une certaine molécule baptisée CD34, prélevées dans la moelle osseuse du patient. Après un processus d'amplification cellulaire en bioréacteur qui dure neuf jours, puis de tri et de condensation, le liquide obtenu est réinjecté dans la zone lésée du cœur. « On a pu constater que ces cellules sécrètent alors des microvésicules contenant des facteurs de croissance qui vont stimuler les cellules autour de la zone nécrosée et favoriser la reconstitution des tissus, explique Matthieu de Kalbermatten, le directeur général de l'entreprise. L'avantage avec ce type de traitement à partir de cellules prélevées sur le patient, c'est qu'il n'y a pas de risques de rejet. » Ce qui n'est pas le cas avec une lignée externe.

Cell Prothera est en train de terminer la phase II de son étude clinique. Déjà,







Micrographie électronique à balayage coloré d'une cellule souche mésenchymateuse humaine (CSM). Un type de cellule, dite multipotente, que l'on peut extraire de la moelle épinière ou du tissu adipeux. Elles interviennent notamment dans la reconstitution des os et des cartilages.

25 patients sélectionnés dans 12 centres hospitaliers en France et en Grande Bretagne ont été injectés. Il lui reste donc à graver la dernière marche, la plus difficile et la plus coûteuse, avant l'éventuel médicament. Celle de l'étude sur un très large panel de patients.

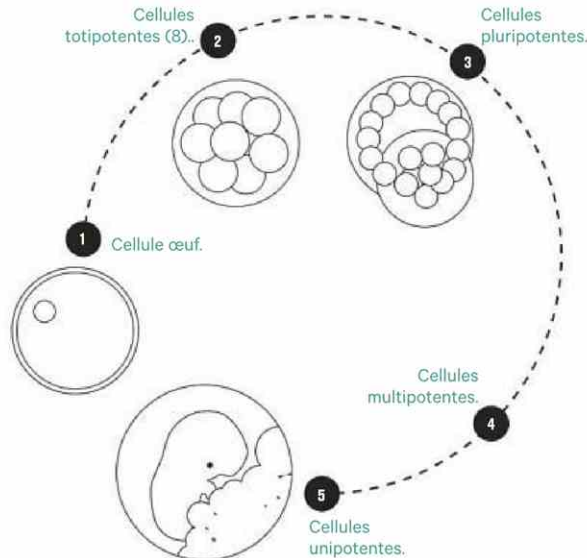
DES MILLIERS DE DOSES PRÊTES À L'EMPLOI

Cell Easy travaille sur un autre type de cellules souches multipotentes, les mésenchymateuses que l'on retrouve aussi dans le tissu adipeux. Plus facile à aller chercher que dans la moelle ! « Pour l'instant on a surtout réussi à démontrer leurs propriétés angiogéniques et anti-inflammatoires, indique Guillaume Costecalde. On a pu mettre en évidence des résultats intéressants, notamment sur des ischémies (1) du membre inférieur qu'on a pu sauver de l'amputation. » Mais un traitement personnalisé coûte pas moins de 50 000 euros... D'où l'intérêt du process d'amplification de cellules en bioréacteur mis au point par Cell Easy qui permet de fabriquer des milliers de doses prêtes à l'emploi. La start-up va lancer cette année trois essais cliniques avec le CHU de Toulouse, dont un sur la maladie d'Alzheimer. Sachant que dans cette pathologie dégénérative, beaucoup de neurones meurent car ils ne sont plus irrigués.

Spécialisée dans les pathologies du foie, la start-up nantaise Goliver Therapeutics a choisi la voie des cellules pluripotentes embryonnaires ou induites que l'on sait, aujourd'hui, respecialiser en hépatocytes. Ces cellules ont la capacité naturelle de se régénérer, mais lorsque le foie est trop abîmé ça ne fonctionne plus. Les études précliniques sur les souris à qui on a réinjecté ces cellules ont donné de très bons résultats. Là aussi il fallait lever le verrou de la production en masse et de qualité suffisante pour envisager un candidat médicament. « On a réussi à produire en salle blanche 10 milliards de ces cellules que l'on peut congeler dans des fioles pour répondre à un besoin thérapeutique urgent », explique Tuan Huy

CYCLE DE SPÉCIALISATION DES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

Les cellules totipotentes permettent le développement complet d'un individu. Les pluripotentes sont à l'origine de tous les tissus d'un individu ; les multipotentes ne peuvent en reconstituer que quelques-uns (peau, os, intestin...) et les unipotentes un seul.



Nguyen, le fondateur de ce spin-off de l'Inserm et de l'université de Nantes.

Goliver Therapeutics cherche désormais des financements pour démarrer les études cliniques. Ce qui est loin d'être une sinécure. *«Les médicaments à base de cellules vivantes sont encore très nouveaux, il y a peu de produits qui peuvent rassurer les investisseurs»*, constate son PDG. Sans compter que durant la précédente décennie il y a eu quelques échecs. *«Quand on manipule des cellules souches pluripotentes, il y a toujours le risque d'une prolifération non souhaitée»*, remarque Guillaume Costecalde. Depuis le Covid et le succès des vaccins à ARN messager, les biotechs ont tout de même retrouvé du lustre. Mais il est toujours infiniment plus difficile aux start-up françaises de lever des capitaux par rapport à leurs homologues américaines... Pour rééquilibrer un peu la balance, le ministère de l'Industrie a soumis à Bruxelles dans le cadre du dispositif Pieec (Projet important d'intérêt européen commun) un programme baptisé The Drug Cell qui vise notamment à créer une filière française sur les thérapies cellulaires (voir encadré p. 39). Avec, à la clé, des financements européens.

En attendant, TreeFrog Therapeutics a ouvert une filiale aux États-Unis et une autre au Japon. Loin de se contenter d'amplifier des CSPI, la start-up vise la production de

LES AUTRES VOIES DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE

Chercheurs et start-up creusent aussi la voie de la reprogrammation cellulaire dans le but, notamment, de ralentir le vieillissement. Directement issu des travaux du Prix Nobel Shinya Yamanaka, qui a réussi faire faire un «reset» à des cellules de peau pour les ramener à l'état de cellules souches embryonnaires, ce procédé fait aussi appel aux ressorts de la thérapie génique. D'autres acteurs ciblent plutôt la destruction,

à l'aide de molécules spécifiques, des cellules sénescents, source d'inflammation et de maladies. Le champ le plus avancé est sans doute celui de l'immunothérapie cellulaire, en particulier pour le traitement des cancers. La démarche consiste à modifier génétiquement les lymphocytes T du patient pour les rendre capables de détruire la tumeur sans nuire aux tissus sains. Comme le font les radiothérapies et les chimiothérapies.

traitements. Elle démarre une étude préclinique sur les bénéfices de l'injection de neurones dopaminergiques «fabriqués» à partir de CSPI, sur des organismes touchés par la maladie de Parkinson. La jeune pousse cible aussi les maladies du foie, du cœur, ou du système immunitaire. Quitte à avancer avec un partenaire scientifique. *«À l'inverse de la plupart des autres start-up qui sont issues d'un segment thérapeutique, nous, on est nés d'une technologie que l'on peut décliner»*, souligne Patrick Desdouits, le PDG. Mais la concurrence est rude: il y a aujourd'hui plus de 100 études cliniques en cours dans le monde sur les cellules souches. Et les résultats progressent. Notamment dans le champ du diabète et de Parkinson. *«Il n'y a plus de gros verrous scientifiques à lever*, indique le professeur Christian Jorgensen, directeur de l'Institut de médecine régénérative et de biothérapie au CHU de Montpellier. *On est surtout sur des enjeux d'homogénéisation et de standardisation.»* Si les premiers médicaments ne sont pas attendus au mieux avant cinq à huit ans, c'est aujourd'hui que les places se prennent.

(1) Diminution ou arrêt de la circulation artérielle.