

Cellules souches : une vieille promesse... qui se concrétise à tout petits pas

Annoncée comme révolutionnaire il y a une vingtaine d'années, la technique a dû faire face à de nombreux obstacles.

NATHALIE SZAPIRO-MANOUKIAN

RECHERCHE Remplacer n'importe quel tissu ou organe défaillant par du neuf, grâce à l'injection de cellules souches : c'était la voie royale envisagée il y a vingt ans... et sans doute celle qui a le plus déçu à ce jour. Mais les recherches menées sur ces cellules capables, parfois au prix de quelques manipulations en laboratoire, de se multiplier à l'infini et de donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme n'ont pas été vaines. Elles commencent à avoir des retombées concrètes.

Première avancée, « les moyens d'obtention des cellules souches se sont diversifiés », explique Laurent David, chef d'équipe au Centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes. Les cellules souches sont en effet de plusieurs sortes (voir l'infographie). Elles peuvent être obtenues à partir d'un embryon à un stade très précoce de son développement (entre le 5^e et le 7^e jour suivant une fécondation in vitro). Ne sont concernés que les embryons surmésurés congelés en prévision d'un projet parental abandonné ou porteurs d'une maladie génétique identifiée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire. Le consentement des parents biologiques est toujours demandé. Mais, depuis 2008, les chercheurs savent aussi produire des cellules souches à partir de cellules adultes différenciées dans lesquelles quatre gènes de pluripotence ont été introduits. On parle alors de cellules reprogrammées (ou IPS).

À partir de ces deux sources, on sait obtenir plus de 200 types cellulaires différents. « En modifiant les conditions de culture des cellules souches embryonnaires ou des IPS, il est possible d'orienter leur différenciation en cellules nerveuses ou cardiaques, rénales, etc. », explique Laurent David.

Ces cellules sont d'abord utiles à la recherche, pour comprendre des mécanismes responsables de maladies et disposer de modèles pour tester des traitements. « Sans les cellules souches, il serait très difficile par exemple d'avoir accès à des cellules cérébrales vivantes », explique Marc Peschanski, directeur scientifique de l'Institut des cellules sou-

ches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques I-Stem. On peut aussi disposer de neurones porteurs d'une mutation responsable d'une maladie génétique, ou encore développer des mini-organes. Il s'agit de tissus de quelques millimètres cubes, en trois dimensions, reconstruits à partir de cellules IPS d'une personne soit en bonne santé, soit avec une maladie neuro-dégénérative. Étudier leurs différences permet d'en apprendre beaucoup sur l'origine de ces maladies. » Cela vaut aussi pour d'autres tissus. Par exemple, grâce à des cellules souches qui servent de modèles d'embryon, les chercheurs tentent de comprendre les principales causes d'échecs des fécondations in vitro.

Risque de rejet

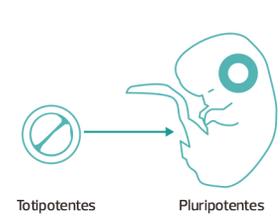
Une fois les mécanismes en cause appréhendés, il est possible de réaligner des criblages en partant de médicaments déjà utilisés dans d'autres pathologies et connus pour agir sur ces mécanismes. L'intérêt des patients est alors au bout du chemin. « En cas de bénéfice retrouvé avec une molécule ayant déjà une autorisation de mise sur le marché, la commercialisation peut aller beaucoup plus vite puisque toutes les études toxicologiques, etc. sont déjà faites », souligne Laurent David. Cette technique a déjà payé, notamment dans des affections neuromusculaires. Et ce n'est qu'un début.

Les cellules souches ont en revanche moins bien rempli leurs promesses dans le domaine de la greffe. « La thérapie cellulaire, qui consiste à greffer des cellules dans un organe malade en espérant fabriquer du tissu neuf, rencontre encore des obstacles », admet Marc Peschanski. Certains ont été franchis : il n'y a désormais plus de risque de prolifération de ces cellules, car, grâce à une culture spécifique, elles aboutissent à des cellules matures sans possibilité de retour en arrière. En revanche, comme les cellules proviennent le plus souvent d'un donneur étranger, la réponse immunitaire entraîne un risque de rejet. Comme dans une transplantation d'organe, il faut donc avoir recours à des immunosuppresseurs. « Les cellules souches ne peuvent donc être implantées que si le bénéfice attendu est supérieur aux problèmes générés par les immunosuppresseurs », insiste Marc

36 trillions de cellules d'environ 400 types morphologiques et fonctionnels, sont présentes dans un corps d'homme adulte de 70 kg (Source : Pnas, 2023)

Les différents types de cellules souches

CHEZ L'EMBRYON



Cellules totipotentes

Elles peuvent se transformer en n'importe quel type de cellule, y compris en cellule du placenta, du cordon ombilical, etc. Elles n'existent que dans l'œuf fécondé et seulement lors des toutes premières divisions.

Cellules pluripotentes

Elles peuvent se transformer en plus de 200 types cellulaires à l'exception des annexes embryonnaires (placenta, cordon...). Les cellules souches embryonnaires proviennent d'embryons de 5 à 7 jours et peuvent être utilisées par les chercheurs sous conditions strictes.

CHEZ L'ADULTE

Cellules multipotentes

Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses sont présentes dans **la graisse, la moelle osseuse**, mais également au sein des **os, des cartilages, des muscles**. Leur potentiel de transformation est restreint à quelques lignées cellulaires pour former de la graisse, de l'os, du cartilage et sont donc utiles aux chercheurs lorsque leurs travaux portent sur ces tissus. De nombreux essais portent d'ailleurs sur l'arthrose.

Les cellules souches hématopoïétiques

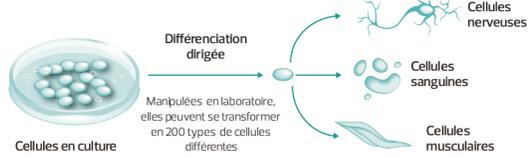
Les cellules souches dites hématopoïétiques issues de **la moelle osseuse, du sang périphérique** ou du **sang de cordon ombilical**, sont connues pour donner des cellules sanguines. Elles sont utilisées pour le traitement de maladies du sang et pour la régénération vasculaire.

Cellules unipotentes

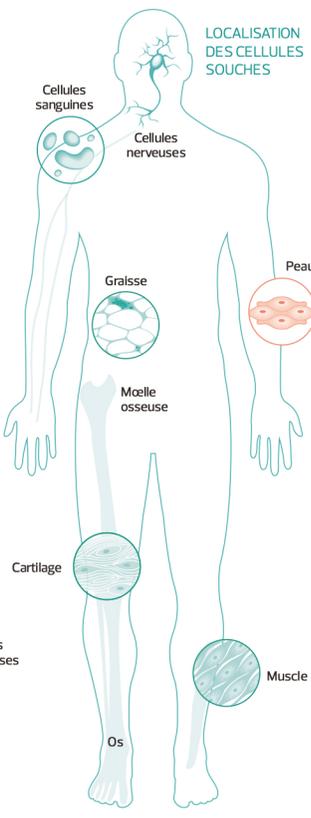
Le pouvoir de différenciation de ces cellules souches est limité à une seule lignée : par exemple la peau. Mais le recours à ces cellules pour fabriquer de **la peau** est limité par le prix de revient actuel de la technique surtout s'il faut recouvrir une surface importante.

Cellules pluripotentes induites (IPS)

Ce sont des cellules initialement différenciées, prélevées chez l'adulte et qui ont ensuite été reprogrammées génétiquement pour redevenir pluripotentes, d'où leur nom de **cellules souches pluripotentes induites (IPS)**. Ce sont les plus utilisées en recherche.



Infographie LE FIGARO



ATTENTION AUX ARNAQUES

Une thérapie révolutionnaire à base de cellules souches ? C'est sur ce créneau que surfent quelques cliniques privées dans des pays où les autorités sanitaires sont peu regardantes. « Des adipocytes sont prélevés par liposuction au malade. On trouve dans cet amas graisseux des cellules souches mésenchymateuses isolées par centrifugation avant d'être réinjectées ailleurs dans le corps, au niveau d'une lésion », explique le Pr Olivier Goureau, chef d'équipe à l'Institut de la vision. « Ces injections sauvages sont aussi proposées au niveau des articulations, par exemple, avec l'espoir d'un effet trophique et immunomodulateur, en réalité jamais prouvé », ajoute Laurent David, chef d'équipe au Centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes. Ces pratiques ne sont pas contrôlées (donc pas surveillées) comme un médicament, puisque les cellules d'un patient lui sont réinjectées sans avoir été modifiées. Non validées, elles sont « au mieux inefficaces et au pire dangereuses », met en garde Olivier Goureau. Certains patients sont devenus aveugles, d'autres paralysés, etc. Et certaines cliniques font payer très cher cette injection. **N. S.-M.**

1961 découverte des cellules souches par le biophysicien James Till et l'hématologue Ernest McCulloch, à Toronto

Au septième jour après la fécondation, l'embryon comprend une trentaine de cellules pluripotentes, dont seront issues toutes les cellules de l'organisme

Des espoirs de greffe au niveau de la rétine...

« L'œil est un organe bien adapté à la thérapie cellulaire par des cellules souches. Il est facilement accessible et partage avec le cerveau une propriété d'immunoprivilege, c'est-à-dire un moindre risque de rejet en cas de greffe », indique Olivier Goureau, chef d'équipe à l'Institut de la vision et directeur de recherche Inserm. Des techniques d'imagerie très puissantes permettent de voir les différentes couches rétiniennes, et des approches chirurgicales de transplanter des cellules sous la rétine. Enfin, l'œil humain partage avec les grands singes une anatomie spécifique : la présence d'une macula à l'intérieur de laquelle se concentrent la majorité des photorécepteurs de type cônes, qui servent à voir dans

la vie de tous les jours. « Des millions de cellules sont concentrées sur ces quelques millimètres carrés de surface. Comme on ne devient aveugle que lorsque toutes ces cellules ne fonctionnent plus, si on arrive à en remplacer au moins une partie, il est possible de retrouver une vision proche de la normale », précise Olivier Goureau. « Pour l'instant, chez l'homme, les essais ont porté sur le remplacement de l'épithélium pigmentaire (indispensable pour que les cônes fonctionnent) dans deux pathologies : les rétinopathies pigmentaires et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) », indique le chercheur. Un essai clinique est en cours à l'hôpital des Quinze-Vingts, chez des patients atteints de rétinoopathie pigmentaire

porteurs de mutations. On leur a transplanté un patch d'épithélium pigmentaire dérivé de cellules souches embryonnaires. Plusieurs essais de phase 1 ou 2 sont menés sur la DMLA au Japon, en Angleterre, en Israël, aux USA, pour remplacer l'épithélium pigmentaire avant que les photorécepteurs ne dégèrent. « Sont inclus principalement des patients atteints de la forme humide de DMLA et résistants aux traitements. Pour l'instant, la sécurité de ces techniques a été démontrée. La phase suivante est d'inclure plus de patients présentant encore une vision résiduelle, pour voir s'il y a moyen de préserver cette vision. Si oui, ces techniques pourraient voir le jour avant dix ans », conclut Olivier Goureau. **N. S.-M.**

... et en cas d'infarctus étendu du myocarde

Les infarctus font courir le risque d'une insuffisance cardiaque, pouvant dans les cas extrêmes nécessiter une greffe de cœur. Grâce aux avancées d'une start-up française, ce type de complication pourrait un jour être évité. « Chez un patient ayant subi un infarctus, nous récupérons des cellules souches provenant de la moelle osseuse, après une phase d'activation par des facteurs de croissance. Ces cellules sont mises en production avant d'être réinjectées au patient », explique le Pr Gilles Montalescot, cardiologue (hôpital de la Salpêtrière, Paris) et membre du comité de pilotage de l'essai clinique ExCellent, mené par la start-up Cellprothera. L'injection de ces cellules dans

les artères coronaires n'ayant pas été concluante (trop de perte, pas de fixation sur le lieu désiré), les chercheurs misent désormais sur une injection intramyocardique dans les zones frontières près de l'infarctus, ce qui limiterait les risques de fuite des cellules injectées. « Cela se passe en une seule injection, mais qui nécessite un cathétérisme cardiaque – geste interventionnel – quelques semaines après l'infarctus, avant que la zone touchée ne soit totalement cicatrisée et fibrotique », précise le Pr Montalescot. Sont inclus dans l'essai de phase 2 des patients avec un gros infarctus antérieur du myocarde relativement récent. Cet essai porte sur 44 patients. Dans l'essai pilote, sept patients ont été traités, dont six ont présenté

une amélioration de la fonction cardiaque dans les deux ans qui ont suivi le traitement. Trois personnes étaient inscrites sur la liste d'attente en vue d'une greffe cardiaque, mais aucune n'a été finalement greffée, et toutes sont vivantes. Les résultats de la phase 2 sont attendus courant 2024. S'ils sont confortés par d'autres, la technologie pourrait être disponible dans les cinq ans. « Les chercheurs sont optimistes, car tout a été repensé depuis les premiers essais : la voie, le moment d'administration et le mécanisme d'action recherché, à savoir favoriser la régénération des vaisseaux et non la fabrication de muscle cardiaque, trop complexe et qui jusqu'ici a échoué », conclut le Pr Gilles Montalescot. **N. S.-M.**

Des médicaments testés contre les affections neuromusculaires

« Utiliser les cellules souches pour faire de la recherche pharmacologique en passant par la modélisation pathologique a déjà payé, en aidant les chercheurs à mieux comprendre la communication entre le nerf et le muscle et à avancer dans la compréhension des mécanismes impliqués dans certaines affections pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques », remarque Cécile Martinat, directrice de recherche à l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem). « Le risdiplam, qui a démontré son intérêt dans l'amyotrophie spinale infantile, a été testé sur des motoneurones dérivés de cellules souches induites (IPS) provenant de patients. Dans cette maladie, les motoneurones

dégèrent et meurent, mais pas avec ce médicament. Depuis, le risdiplam a reçu l'autorisation par les agences réglementaires pour être mis sur le marché », indique Cécile Martinat et Marc Peschanski (I-Stem). Autre exemple : la metformine dans la maladie de Steiner, une maladie génétique affectant surtout les muscles. Initialement développée pour le diabète, la metformine a été testée avec succès sur des modèles obtenus à partir de cellules souches de patients ayant la maladie de Steiner. « Un premier essai clinique de phase 2 a été mené sur une vingtaine de patients. Prometteur, il a permis le lancement de deux essais – un français et un italien – de phase 3 sur des patients atteints à des degrés divers », indique Cécile Martinat. **N. S.-M.**

... et en cas d'infarctus étendu du myocarde

Les infarctus font courir le risque d'une insuffisance cardiaque, pouvant dans les cas extrêmes nécessiter une greffe de cœur.

Grâce aux avancées d'une start-up française, ce type de complication pourrait un jour être évité. *« Chez un patient ayant subi un infarctus, nous récupérons des cellules souches provenant de la moelle osseuse, après une phase d'activation par des facteurs de croissance. Ces cellules sont mises en production avant d'être réinjectées au patient »*, explique le Pr Gilles Montalescot, cardiologue (hôpital de la Salpêtrière, Paris) et membre du comité de pilotage de l'essai clinique ExCellent, mené par la start-up Cellprothera.

L'injection de ces cellules dans

les artères coronaires n'ayant pas été concluante (trop de perte, pas de fixation sur le lieu désiré), les chercheurs misent désormais sur une injection intramyocardique dans les zones frontières près de l'infarctus, ce qui limiterait les risques de fuite des cellules injectées. *« Cela se passe en une seule injection, mais qui nécessite un cathétérisme cardiaque – geste interventionnel – quelques semaines après l'infarctus, avant que la zone touchée ne soit totalement cicatrisée et fibrotique »*, précise le Pr Montalescot.

Sont inclus dans l'essai de phase 2 des patients avec un gros infarctus antérieur du myocarde relativement récent. Cet essai porte sur 44 patients. Dans l'essai pilote, sept patients ont été traités, dont six ont présenté

une amélioration de la fonction cardiaque dans les deux ans qui ont suivi le traitement. Trois personnes étaient inscrites sur la liste d'attente en vue d'une greffe cardiaque, mais aucune n'a été finalement greffée, et toutes sont vivantes.

Les résultats de la phase 2 sont attendus courant 2024. S'ils sont confortés par d'autres, la technologie pourrait être disponible dans les cinq ans. *« Les chercheurs sont optimistes, car tout a été repensé depuis les premiers essais : la voie, le moment d'administration et le mécanisme d'action recherché, à savoir favoriser la régénération des vaisseaux et non la fabrication de muscle cardiaque, trop complexe et qui jusqu'ici a échoué »*, conclut le Pr Gilles Montalescot.

N. S.-M.