

LA THERAPIE CELLULAIRE

I. LA THERAPIE CELLULAIRE

I.1. Généralités sur la thérapie cellulaire

Contrairement aux méthodes thérapeutiques classiquement utilisées en médecine et basées sur l'emploi de médicaments chimiques, la thérapie cellulaire est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes. Cette technique consiste à prélever des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur, éventuellement de les purifier, de les modifier et de les amplifier. Ces cellules seront alors réimplantées chez le malade pour compenser le dysfonctionnement d'un tissu ou d'un groupe cellulaire, conséquence par exemple d'un processus dégénératif ou d'un processus ischémique.

Depuis 2 à 3 ans, la découverte des cellules souches dans de nombreux tissus adultes offrent de nouvelles perspectives pour la thérapie cellulaire.

II. ORIGINE DES CELLULES UTILISABLES EN THERAPIE CELLULAIRE

II.1. Les cellules différenciées adultes.

Les premiers travaux de thérapie cellulaire ont utilisé des cellules adultes différenciées. En effet et dans une forme simple, la transfusion sanguine est déjà un modèle de thérapie cellulaire. La transfusion sanguine consiste à administrer à des patients des cellules différenciées adultes d'une ou plusieurs des trois lignées sanguines (globules rouges, globules blancs ou plaquettes).

Actuellement, les patients souffrant de diabète de type I lié à la destruction des cellules pancréatiques produisant l'insuline, sont traités par des injections quotidiennes d'insuline ce qui reste très astreignant. Des essais de thérapie cellulaire sont en cours pour évaluer l'intérêt de la réimplantation d'îlots pancréatiques purifiés contenant ces cellules productrices d'insuline afin de compenser l'absence d'insuline dans cette maladie.

II.2. Les cellules fœtales

Ces cellules sont issues comme leur nom l'indique, du fœtus, stade intra-utérin qui suit le stade embryonnaire. Contrairement aux cellules souches embryonnaires, les cellules fœtales sont déjà engagées dans un programme de différenciation.

Des essais chez l'homme ont déjà été menés dans le cadre de maladies neurodégénératives. L'implantation de cellules neuronales fœtales dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Huntington a permis l'amélioration de l'état clinique de ces patients, notamment la réduction des troubles moteurs et cognitifs caractérisant cette maladie. Ces travaux ont été réalisés grâce à une collaboration entre plusieurs équipes françaises de l'unité INSERM 421 et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (CHU Henri Mondor) sous la coordination du Pr Marc Peschanski et avec le soutien financier de l'AFM.

Ces cellules fœtales sont prélevées chez des fœtus issus d'interruption volontaire de grossesse, dans un cadre éthique et juridique défini par le Comité National Consultatif d'Ethique et la loi sur les prélèvements d'organes.

II.3. Les cellules souches

Une cellule souche est définie par sa capacité à s'autorenouveler en se divisant et à donner naissance à de nombreuses cellules qui vont pouvoir s'engager dans une voie de différenciation tissulaire.

II.3.a. Les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes sont naturellement présentes dans les organes et permettent une régénération des cellules dans un certains nombres de circonstances physiologiques ou pathologiques (par exemple lors de la régénération de l'épithélium intestinal, d'une plaie cutanée...). Les cellules souches adultes sont rares (1/10 000 à 1/15 000 dans la moelle osseuse par exemple) et par conséquent difficiles à isoler. C'est grâce à elles par exemple que le foie peut se reconstituer après une hépatectomie partielle (ablation), que les fibres musculaires peuvent être régénérées pendant une certaine période de la vie chez les malades atteints de maladies neuromusculaires ou que des lésions de la peau peuvent être guéries.

L'existence de ces cellules souches adultes dans la moelle osseuse permet également une régénération de l'ensemble des lignées sanguines à partir de la moelle osseuse. Ceci est à la base des greffes de moelle osseuse réalisées après les traitements de cancers par chimiothérapie susceptibles de détruire l'ensemble des lignées sanguines. Dans ces cas, les cellules de la moelle osseuse peuvent provenir d'un donneur compatible ou du patient. Elles peuvent être prélevées au niveau des os des crêtes iliaques et conservées en attendant la fin de la chimiothérapie. Par la suite, une fois réinjectées au patient par voie sanguine, ces cellules sont capables de recoloniser sa moelle osseuse et de redonner naissance à toutes les lignées sanguines.

L'existence de cellules souches adultes dans la peau permet également de soigner certaines pathologies cutanées comme les brûlures étendues. Des fragments de peau saine sont prélevés sur la personne brûlée ou sur un donneur lorsqu'un prélèvement de surface suffisante sur la personne brûlée s'avère impossible, puis les cellules de la peau sont cultivées *in vitro*. Une fois amplifiées, ces cellules reconstituent un tissu épidermique proche de la peau, de surface plus importante qu'au départ et qui peut donc être greffé sur les zones à traiter.

Des travaux récents ont également montré que des cellules souches adultes étaient capables, sous certaines conditions, et une fois réimplantées dans un autre organe, d'acquérir les caractéristiques de ce nouvel environnement. Ces cellules sont donc douées de plasticité. Ces découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. C'est ainsi que le service de chirurgie cardiovasculaire du Pr Ménasché en collaboration avec J.T. Vilquin (Hôpital Bichat, Institut de Myologie, INSERM U523) a lancé une étude de thérapie cellulaire soutenue par l'AFM pour le traitement de l'insuffisance cardiaque par transplantation de myoblastes autologues.

Les myoblastes, cellules souches musculaires adultes, proviennent d'un fragment du muscle squelettique de la cuisse. Prélevées chez des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère, les cellules cultivées ont été réimplantées dans la zone infarctée du cœur de ces patients. Il a été constaté, d'une part une survie d'une partie de ces cellules dans leur territoire d'implantation, et d'autre part une amélioration de la contractilité du myocarde chez ces patients qui bénéficiaient aussi d'un pontage coronarien.

Ce premier succès de greffe de cellules musculaires est encourageant pour la poursuite de travaux de recherche sur la transplantation de myoblastes dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker avec notamment ceux de l'équipe canadienne du Pr Tremblay soutenue par l'AFM depuis plusieurs années.

II.3.b. Cellules souches embryonnaires

Après fécondation, la cellule issue de la fusion du gamète mâle (spermatozoïde) et femelle (ovocyte) se divise en deux cellules (stade 2) puis en quatre cellules (stade 4). Des expériences chez l'animal ont montré qu'une cellule prélevée au cours de ces deux stades et placée dans des conditions adaptées, est capable de redonner un embryon complet. Ces cellules sont donc définies comme cellules souches embryonnaires et sont caractérisées par leur totipotence. Plus tardivement, au stade blastocyste (stade précédant l'implantation dans l'utérus (5 jours chez l'espèce humaine)), l'embryon est formé d'un groupe de cellules dont le programme de différenciation n'est pas complètement entamé. Les cellules présentes dans la masse interne de ce blastocyste sont appelées cellules souches embryonnaires pluripotentes. Mises dans des conditions adaptées, ces cellules souches embryonnaires peuvent donner naissance à tous les tissus d'un organisme (environ 200 différents) et non plus à un embryon complet.

Ces cellules souches embryonnaires représentent un espoir thérapeutique. Leur utilisation dans des maladies graves pourrait présenter l'avantage d'induire moins de réactions immunologiques que des cellules différenciées adultes hétérologues (provenant d'un donneur). De nombreuses équipes travaillent sur ces cellules souches embryonnaires animales et humaines dans les pays où la législation l'autorise actuellement. L'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines pose de nombreux problèmes éthiques. Pour cette raison, la législation française actuelle n'en autorise pas l'emploi.

Ces cellules souches embryonnaires pourraient provenir de plusieurs sources. Elles pourraient provenir par exemple d'embryons surnuméraires issus de procréations médicalement assistées (fécondation *in vitro*) et pour lesquels aucun projet parental n'a été maintenu par le couple. Elles pourraient également provenir d'un clonage thérapeutique, technique où le noyau d'une cellule prélevée par exemple chez le malade à soigner, serait introduit dans le cytoplasme d'un ovocyte dont le noyau a été préalablement éliminé. En effet, le cytoplasme de l'ovocyte apporterait les informations indispensables pour déclencher le processus de la blastogenèse. Quant au noyau introduit, il apporterait le matériel génétique du malade à traiter.

Actuellement, *in vitro*, ces cellules souches embryonnaires peuvent se différencier en de nombreux tissus en fonction des conditions de culture. Néanmoins, de nombreux travaux doivent être poursuivis pour contrôler la multiplication et la différenciation de ces cellules avant d'envisager des applications cliniques chez l'homme. Le potentiel de la thérapie cellulaire est donc très important ce qui a amené Généthon à réorienter une partie de ses laboratoires et de ses capacités vers l'étude des cellules souches et de leurs applications thérapeutiques. De plus, l'AFM a lancé en 2000 un appel d'offres conjointement avec l'INSERM sur le thème des "Cellules Souches Thérapeutiques".