



Dossier

Thérapies et cellules souches : entre espoirs et réalités

Aujourd'hui, plus de doutes, traiter certaines maladies grâce aux cellules souches est envisageable et elles sont déjà utilisées dans certaines thérapies. Mais si ces cellules sont potentiellement capables de redonner une seconde jeunesse à tous nos organes et tissus, pour autant, médecins et chercheurs ne savent pas encore tout leur faire faire. Ainsi, même les cellules souches adultes, pourtant connues depuis longtemps, ont leurs limites. Quant à leurs consœurs embryonnaires, elles se révèlent délicates à maîtriser. Les cellules souches gardent encore farouchement leur part de mystère. Et c'est pour tenter de le percer que l'AFM soutient certains travaux de recherche sur les cellules souches, adultes et embryonnaires, car elles représentent une sérieuse piste thérapeutique pour les maladies neuromusculaires.

Dossier réalisé par Françoise Dupuy

Quand nos cellules ne fonctionnent pas correctement, quoi de plus légitime que d'espérer un «échange standard». C'est ce que se propose de faire la thérapie cellulaire basée sur le recours aux cellules souches, embryonnaires ou adultes. Mais que sont ces précieux outils de rechange?

Il y a trois ans, les spécialistes avaient quelques difficultés à parler le même langage (VLM n°113) et à s'entendre sur les définitions. Aujourd'hui, un compromis semble s'être dessiné. Tout le monde s'accorde à dire que n'est pas souche qui veut, mais que les cellules de l'embryon ne sont pas les seules à accéder au label. *«Les cellules sont dites souches quand elles présentent simultanément les deux caractéristiques biologiques suivantes : elles sont capables de proliférer à l'identique, c'est-à-dire qu'elles s'autorenouvellent au moins une fois, et peuvent donner naissance à des cellules différenciées [spécialisées, ndlr.], précise Marc Peschanski, le directeur de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem) (Inserm/UEVE UMR 861). Les cellules souches sont donc présentes à n'importe quel âge de la vie.»*

UNE PROLIFÉRATION À L'IDENTIQUE

«Les cellules souches embryonnaires humaines sont celles qui composent l'embryon, au stade du blastocyste, entre cinq jours et demi et sept jours et demi après la fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde », indique le chercheur (voir schéma).

À ce stade, ces cellules sont capables de proliférer à l'identique et de donner naissance à plus des 200 types de cellules différentes que compte un organisme. *«Au-delà de ces sept jours et demi, l'embryon est constitué de cellules souches adultes », complète le directeur d'I-Stem.* Entendez par là que les cellules ont commencé à choisir leur destin.

Au fil du développement d'un individu, ce sont elles qui vont devenir des cellules du sang, de la peau, du cœur...

Par ailleurs, en se spécialisant, elles s'autorenouvellent de moins en moins.

Cependant, l'organisme garde en réserve quelques cellules souches adultes qui peuvent se répliquer à l'identique et se spécialiser en fonction de ses besoins. Heureusement pour nous d'ailleurs, car sans ces cellules souches adultes, qu'Anne Galy, responsable du groupe «Immunologie et thérapie génique» de Généthon (Évry), préfère appeler «*cellules tissulaires car elles sont destinées à un tissu donné*», notre espérance de vie se trouverait grandement raccourcie. Imaginez donc.

La durée de vie d'un globule rouge n'est que de 120 jours. Celle des cellules de la paroi de l'intestin serait d'environ cinq jours. Pour garder toutes ses propriétés, notre peau est renouvelée continuellement... Autant d'exemples de cellules souches adultes du sang, de la peau, etc. qui illustrent l'intérêt de celles-ci, et surtout leur présence chez tout individu.

UN VASTE POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE

À la fois capables de se répliquer à l'identique et, si besoin, de donner naissance à des cellules spécialisées, les cellules souches embryonnaires et adultes sont donc une fontaine de jouvence que les scientifiques rêvent de maîtriser tant leur potentiel thérapeutique est vaste.

Du moins en théorie, car en pratique, ces cellules ne se laissent pas amadouer aisément. En tant que traitement thérapeutique, les cellules souches adultes ont une longueur d'avance sur leurs consoeurs embryonnaires. Et pour cause.

«Les cellules souches embryonnaires n'ont été isolées qu'en 1998, alors que les adultes sont connues depuis le début des années 1960, indique Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM. Il est donc logique que les études sur ces dernières soient plus avancées.»

En la matière, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui, tout au long de la vie d'un individu, donnent naissance à toutes les cellules du sang (globules rouges, globules blancs...), ont été découvertes en 1961 par James Edgard Till et Ernst Armstrong McCulloch de l'université de Toronto (Canada) (A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, Radiation Research, février 1961, vol.14, pp.213-22). Ces travaux ont ouvert la voie aux greffes de la moelle osseuse, puis à celles du sang du cordon ombilical qui renferme aussi des CSH.

La seconde thérapie cellulaire couramment pratiquée est la greffe de peau chez les grands brûlés. Dans ce cas, ce sont les cellules souches adultes de la peau qui permettent sa régénération. Dans la même veine, des essais cliniques soutenus par l'AFM et basés sur la greffe des cellules souches adultes du muscle, les myoblastes, sont actuellement menés dans la myopathie de Duchenne, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée et la dystrophie facioscapulo-humérale. Dans ces traitements, cellules souches et cellules spécialisées appartiennent au même tissu : les cellules souches du sang régénèrent le sang, celles de la peau, la peau, etc.

Mais que faire lorsqu'un tissu ou un organe est dépourvu de cellules souches – ou qu'elles sont difficilement accessibles – comme c'est le cas pour le coeur ? Les chercheurs s'appuient alors sur la capacité des cellules souches à changer de tissu. Ainsi, des myoblastes ont été greffés dans le coeur de malades victimes d'infarctus du myocarde. Grâce à ce procédé, des cellules musculaires forment une sorte de pansement sur les lésions du muscle cardiaque.

Toujours pour le coeur, l'autre voie explorée est la greffe de cellules souches prélevées dans la moelle osseuse. Une fois plongées dans les zones de l'infarctus du coeur, un très petit nombre de ces cellules – pourtant destinées à régénérer le sang – sont capables de se transformer en cellules cardiaques et en cellules vasculaires.

THÉRAPIE GÉNIQUE ET THÉRAPIE CELLULAIRE

Malgré leur intérêt, ces traitements ne peuvent pas répondre à toutes les maladies. En effet, dans les pathologies génétiques, l'anomalie affecte toutes les cellules, y compris les souches.

D'où l'idée des chercheurs d'allier thérapie génique et thérapie cellulaire. Ils prélèvent des cellules souches «malades», en corrigent l'anomalie génétique en dehors de l'organisme du patient, puis les réinjectent dans celui-ci. L'objectif est de voir apparaître des cellules spécialisées «non malades». Cette thérapie mi-génétique mi-cellulaire a fait ses preuves pour des déficits immunologiques sévères et l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, une très grave maladie de la peau.

Comme l'indique Anne Galy, «*au vu des traitements et essais cliniques actuels, les cellules souches adultes ont un bel avenir.*» Outre le fait qu'elles sont déjà utilisées chez l'homme, elles permettent d'envisager l'utilisation des propres cellules des malades afin d'éviter les problèmes de rejet immunitaire.

Par ailleurs, comme elles sont déjà programmées pour donner des cellules bien précises, les chercheurs maîtrisent mieux leur devenir. Ainsi, de manière caricaturale, il y a peu de risques qu'un myoblaste injecté dans un muscle donne malencontreusement naissance à un os.

Enfin, les cellules souches adultes s'autorenouvelant peu, le risque d'une prolifération indésirable, aboutissant à un cancer, est limité.

Devant tant d'avantages, pourquoi aller voir ailleurs et se tourner vers les cellules souches embryonnaires ? «*Il y a peu de cellules souches adultes et elles sont difficiles à amplifier [à multiplier, ndlr.], indique Vincent Mouly de l'équipe « Régénération, pathologies et thérapies du muscle squelettique humain » (UMR 787) de l'Institut de Myologie (Paris). De plus, certaines d'entre elles, comme les myoblastes, se divisent particulièrement peu lorsqu'elles sont porteuses d'une maladie génétique, comme la myopathie de Duchenne par exemple.* »

Bien sûr, dans ce cas, les chercheurs envisagent d'utiliser des cellules souches adultes d'autres tissus, par exemple celles du sang pour régénérer du muscle. Malgré tout, le nombre et la capacité à se spécialiser des cellules adultes restent limités.

AUTORENOUVELLEMENT ET MÉTAMORPHOSE

A contrario, les cellules souches embryonnaires sont les reines de l'autorenouvellement et de la métamorphose. Mais avant de pouvoir les utiliser chez l'homme, encore faut-il maîtriser leurs fabuleuses capacités.

Concernant l'autorenouvellement, les chercheurs arrivent à fabriquer, en laboratoire, des lignées stables de cellules souches embryonnaires.

Par lignée de cellules, on entend des cellules qui se répliquent à l'identique – de manière illimitée pour les cellules souches embryonnaires – sans signe de vieillissement, c'est-à-dire que leur ADN ne change pas d'un iota au fil des répliquations. Une opération pas si simple. Ainsi, la première lignée n'a été obtenue qu'en 1998 par l'équipe de James Thomson de l'université du Wisconsin (États-Unis) (Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, Science, 6 novembre 1998, vol.282, pp.1145-7), et aujourd'hui, seules quelques centaines de lignées de cellules embryonnaires humaines – saines ou porteuses d'une maladie génétique – sont disponibles dans le monde.

Par ailleurs, la capacité de prolifération de ces cellules a aussi ses travers. Comme l'ont montré des études chez les animaux, les cellules souches embryonnaires greffées ont parfois tendance à « s'emballer » et à entraîner des tumeurs.

Autre capacité à double tranchant : la métamorphose. «*Les cellules souches embryonnaires font un peu tout à la fois ; elles sont donc difficiles à dompter* », indique Anne Galy. Ce que confirme Marc Peschanski car, «*pour l'instant, les chercheurs n'ont pas réussi à obtenir 100 % de cellules d'un même type* ».

En d'autres termes, quand les scientifiques « obligent » les cellules embryonnaires à se spécialiser, les cellules obtenues ne sont pas que des cellules du foie, du sang, de la peau, du muscle...

Malgré ce bémol, aujourd'hui, «*les chercheurs savent produire des kératinocytes (Cellules de la peau et des phanères comme les ongles, cheveux, poils...) et des neurones*, relate le directeur d'I-Stem. *En revanche, ce n'est pas encore le cas pour les gamètes [ovules et*

spermatozoïdes, ndlr.], les cellules des muscles squelettiques ou les viscères. En fait, tout est une question de recettes de cuisine [permettant de guider la métamorphose des cellules embryonnaires, ndlr.] qui n'ont pas été encore trouvées.» L'espoir est donc permis.

En revanche, l'utilisation future des cellules souches embryonnaires en thérapie nécessitera que les chercheurs trouvent un moyen de limiter leur rejet par le système immunitaire des malades traités. «Bien sûr, la prolifération et la différenciation des cellules embryonnaires ne sont pas totalement maîtrisées et l'accueil immunologique n'est pas dépassé, reconnaît Serge Braun. Cependant leur potentiel thérapeutique est bien réel. Il faut juste leur laisser du temps, comme à toute recherche.»

UNE QUESTION ÉTHIQUE

Reste le problème éthique que soulève leur utilisation. «Certains mouvements intégristes catholiques font le forcing auprès de la Commission européenne pour interdire le financement de ces recherches, relate Flaminia Macchia, responsable des affaires européennes à Eurordis (Organisation européenne pour les maladies rares). Mais la majorité des Européens est consciente qu'il faut que toutes les pistes thérapeutiques soient explorées. Et ce d'autant plus que les cellules qui ne font plus l'objet d'un projet parental sont, de toute façon, détruites.»

Deux points de vue qui ne sont pas prêts de trouver un terrain d'entente.

Cependant, «même si les questions éthiques ne sont pas négligeables, l'étude des cellules embryonnaires est importante, car elle permet de mieux cerner les cellules souches adultes », souligne Vincent Mouly.

En d'autres termes, pas question d'opposer ces cellules. Bien au contraire. «Les traitements basés sur les cellules souches embryonnaires ne sont pas pour aujourd'hui mais, dès maintenant, ce sont d'excellents outils de recherche. Les cellules adultes sont, quant à elles, mieux connues et déjà utilisées pour des thérapies, résume Anne Galy. Pour bien faire, il faudrait que les laboratoires puissent travailler sur les deux.»

Les cellules souches embryonnaires et leurs consœurs adultes sur une même paille ? Une piste peut-être à explorer...

Recherche sur les cellules souches embryonnaires : les avis divergent

Les recherches sur les cellules souches embryonnaires et la création d'embryons à cette fin sont autorisées dans de nombreux pays, comme la Grande-Bretagne, la Belgique, la Suède, Israël, la Chine, le Japon, la Corée du Sud, l'Afrique du Sud... Un deuxième groupe de pays (Brésil, Canada, France, Espagne, Pays-Bas...) autorise ces recherches – parfois pour un temps déterminé et selon certains critères limitatifs – mais interdit la création d'embryons. L'Allemagne et l'Italie acceptent les recherches et refusent la création de lignées. En Autriche et en Pologne, toute recherche est interdite. Aux États-Unis, seules les recherches portant sur une vingtaine de lignées de cellules embryonnaires listées en 2001 bénéficient de financements fédéraux, les États restant libres d'autoriser ou non les recherches.

Le nouvel I-Stem

Deux ans après son installation à Évry, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem) est devenu une unité Inserm à part entière,

l'UMR 861, en septembre dernier.

Ainsi, fort de ce nouveau statut et du budget de 3 millions d'euros annuel sur trois ans que lui a alloué l'AFM, il s'est agrandi et a déménagé à quelques encablures de l'association à Évry. D'ores et déjà, les 1 800m² de laboratoires accueillent le robot de criblage à haut débit ainsi que des nouvelles équipes comme celle de Michel Pucéat, spécialiste des cellules souches embryonnaires et de la différenciation cardiaque.

D'ici à la fin de l'année, I-Stem 2 aura plus que doublé son effectif et comptera une soixantaine de personnes. « *Ensuite, nous espérons accueillir deux nouvelles équipes par an*, indique Marc Peschanski, son directeur. *En 2010, nous devrions donc être une centaine de collaborateurs.* »