

Dossier thématique
de la Fondation de l'Avenir

THERAPIE CELLULAIRE

SOMMAIRE

I – Qu'est ce que la thérapie cellulaire

A - Approche de définition

B - Cellules fonctionnelles, précurseurs et cellules souches

1 - La thérapie cellulaire fait appel à trois types de cellules

- a) les cellules différenciées
- b) les cellules précurseurs
- c) les cellules souches

2 - Il existe différents types de cellules souches

- a) Les cellules souches embryonnaires
- b) Les cellules souches adultes

C - Domaines d'application

D - Enjeux et perspectives

II - Exemples de projets de recherche

A - Réparer le myocarde

B - Réparer les vaisseaux

C - Greffer ou consolider les os pour lutter contre les pertes osseuses

D - Contre l'arthrose, réparer les cartilages

E - Réparer les dents

F - Thérapie cellulaire de l'incontinence urinaire

G - Réparer les reins

H - Alternative à la greffe de foie

THERAPIE CELLULAIRE

Infarctus, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson : plus notre espérance de vie augmente, plus ces pathologies nous menacent. Trop de patients souffrent aujourd'hui, trop peu de traitements efficaces existent. L'espoir des malades se tourne naturellement vers la recherche. Parmi les nombreuses voies en cours de développement, la thérapie cellulaire est la piste la plus prometteuse.

Depuis 8 ans, la Fondation de l'Avenir s'est engagée dans le plus grand défi de son existence : guérir grâce à la thérapie cellulaire.

Pour réaliser plus vite les promesses que la thérapie cellulaire laisse augurer, la Fondation renforce continuellement son soutien aux équipes les plus prometteuses. Dans toute la France, des chercheurs progressent chaque jour un peu plus vers le terme de leurs travaux.

Dans ce dossier, nous vous présenterons ce qu'est la thérapie cellulaire, ainsi que ces applications multiples attendues. Enfin, nous ferons le point sur l'avancée des recherches soutenues par la Fondation de l'Avenir.

I – Qu'est ce que la thérapie cellulaire

A - Approche de définition

Selon l'article L 1211-1 du code de la Santé Publique, « la thérapie cellulaire concerne les produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparation de cellules vivantes humaines ou animales »

En pratique, la thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules humaines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Il s'agit de réparer des tissus lésés grâce à de nouvelles cellules qui vont les reconstruire : on utilise des cellules pour réparer des tissus endommagés, ou des cellules transformées pour apporter dans des tissus des molécules manquantes.



B - Cellules fonctionnelles, précurseurs et cellules souches

1 - La thérapie cellulaire fait appel à trois types de cellules

- a) les cellules différenciées, fonctionnelles, provenant d'un organe ;

b) les cellules précurseurs, issues de cellules souches, qui ont déjà acquis un certain degré de spécialisation et sont fonctionnelles ;

c) les cellules souches :

Ces cellules sont capables de se multiplier et de se différencier en nouveaux types cellulaires. Elles continuent à se diviser toute leur vie et c'est grâce à elles que nous renouvelons nos cellules spécialisées, « différenciées » (cellule intestinale, cellule musculaire, globule rouge ou globule blanc...).

Il y a plusieurs types de cellules souches. Les cellules souches *unipotentes* ne donnent qu'un seul type de cellules différenciées. C'est le cas des cellules souches utilisées pour les greffes de peau. Les cellules souches *multipotentes* peuvent donner plusieurs types cellulaires.

Ces cellules, qui sont théoriquement capables de fournir à loisir pratiquement tout type de tissu, mobilisent de par le monde des milliers de chercheurs et suscitent d'immenses espoirs. Les tissus cultivés pourraient réparer le muscle cardiaque pour les infarctus, les vaisseaux porteurs d'anévrismes, reconstruire les os après une perte osseuse, du cartilage dans l'arthrose, les muscles, les sphincters dans l'incontinence, le foie, les reins.

2 - Il existe différents types de cellules souches

a) Les cellules souches embryonnaires :

Elles proviennent d'un embryon à un stade précoce. Ces cellules sont extrêmement multipotentes, elles sont capables de donner naissance à n'importe quel tissu. Elles présentent de nombreux avantages théoriques, mais leur production pose d'importants problèmes éthiques, en particulier lorsqu'elles proviennent d'embryons surnuméraires ou qui pourraient être obtenus par clonage thérapeutique.

b) Les cellules souches adultes :

Elles sont présentes dans les organes de personnes adultes. Ces cellules souches, contrairement à celles de l'embryon, sont déjà "programmées" pour ne fabriquer qu'un nombre limité de tissus.

Cerveau, sang, foie, pancréas, intestin, os, muscles, tissus adipeux... les chercheurs découvrent des réservoirs de cellules souches adultes dans un grand nombre de nos organes. En fait, ces cellules souches adultes servent à réparer nos organes usés ou nécrosés. Mais elles ne se multiplient pas à l'infini. D'un potentiel plus limité, elles ont toutefois permis des miracles ces dernières années.

Ces cellules présentent l'avantage de pouvoir être prélevées sur le patient lui-même. C'est sur ce type de cellules souches que portent la plupart des recherches en thérapie cellulaire financées par la Fondation.

C - Domaines d'application

Conceptuellement, il n'y a pas de domaine « interdit » à la thérapie cellulaire.

Cependant, l'extrême complexité structurelle et fonctionnelle des cellules, tissus et organes de notre corps nuance les perspectives. Néanmoins, les domaines thérapeutiques dans lesquels les perspectives d'utilisation de la thérapie cellulaire semblent réalistes sont nombreux : hématologie, dermatologie, rhumatologie, cancérologie, ophtalmologie, maladies neuro-dégénératives, cardiologie, hépatologie...

Possibles utilisations des cellules provenant de la transformation de cellules souches :

Cellules souches transformées en :	Applications :
Cellules nerveuses spécialisées (Neurons, cellules gliales, ...)	Maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et autres maladies neurodégénératives, traumatismes de la moelle épinière, sclérose en plaques...
Cellules du muscle cardiaque (cardiomyocytes)	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, consolidation du muscle cardiaque (cardiomyoplastie) dans des malformations cardiaques.
Cellules produisant de l'insuline (Ilots de Langerhans)	Diabète
Cellules du cartilage (chondrocytes)	Arthrite, arthrose
Cellules sanguines	Cancer, immunodéficiences, leucémie, maladie sanguine génétique
Cellules du foie (hépatocytes)	Hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, cancer du foie
Cellules de la peau	Brûlures, cicatrisation des blessures
Cellules osseuses	Pertes osseuses (tumeurs, métastases), fractures, Ostéoporose
Cellules de la rétine	Dégénérescence maculaire liée à l'âge, cécités héréditaires
Cellules des muscles squelettiques	Dystrophie musculaire, amyotrophies, pertes musculaires de diverses causes ...

D - Enjeux et perspectives

La thérapie cellulaire constitue une alternative aux greffes d'organes et de tissus, qui ne permettent de soigner que certains cas. En effet, de nombreuses maladies entraînent une destruction cellulaire pour laquelle la seule solution serait une greffe, mais, aux problèmes de compatibilité, s'ajoute la faible offre de greffons par rapport au nombre de personnes malades. Si on arrivait à produire des tissus à partir de cellules souches adultes provenant de la personne elle-même (cellules «autologues»), on résoudrait le problème du donneur et on écarterait les risques de rejet !

Sa finalité est tout aussi simple qu'ambitieuse :

- ✓ greffer des cellules plutôt que remplacer des organes ou des tissus (*sphincters artificiels, prothèses articulaires, valves cardiaques..*),
- ✓ préserver un capital fonctionnel (*greffes de bâtonnets rétiens*),
- ✓ éviter les traitements immunodépresseurs à vie...

Les principales difficultés rencontrées sont communes à toutes les équipes qui travaillent à cette technique, quel qu'en soit le domaine d'application sont :

- ✓ maîtriser la culture et l'utilisation des cellules souches adultes.
- ✓ Induire la bonne transformation des cellules souches, qualitativement et quantitativement
- ✓ Éviter la culture sur serum animal
- ✓ Mettre au point une technique d'injection qui garantira la survie des cellules implantées.

Les avancées déjà réalisées sont nombreuses, celles attendues et espérées le sont plus encore, et l'on peut anticiper un développement considérable de la thérapie cellulaire dans les prochaines années, offrant des possibilités thérapeutiques pour des pathologies encore sans solution.

II - Exemples de projets de recherche

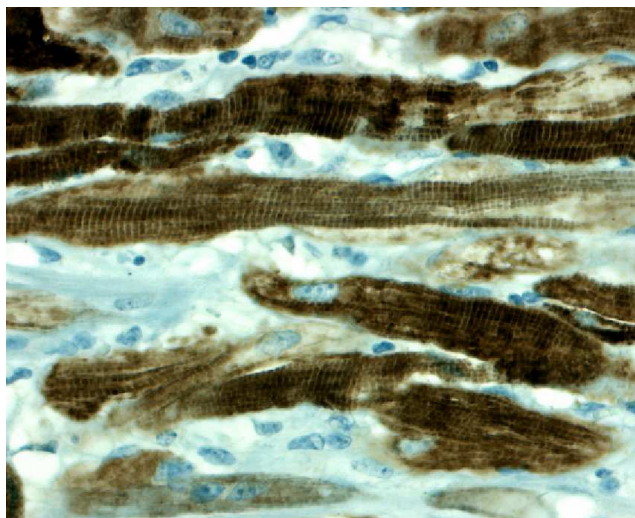
A – Réparer le myocarde

L'infarctus affecte en France plus de 100 000 personnes par an. A la suite d'un infarctus, une partie du cœur ne se contracte plus : les cellules cardiaques sont détruites.

Afin de réparer le cœur, l'enjeu est donc d'utiliser des cellules souches. Pourquoi ? Si le cœur est un muscle qui ne se régénère pas, on sait à ce jour que d'autres muscles se réparent tous seuls grâce à leurs propres cellules souches.

L'idée est de prélever des cellules de la moelle osseuse capables de se multiplier, se transformer, et de permettre de fabriquer de nouvelles cellules vasculaires. On les injecte dans les coronaires ou dans le cœur afin de régénérer les vaisseaux bouchés et/ou le muscle cardiaque lui-même. Elles permettent d'augmenter significativement la contractilité du cœur et le débit sanguin pour éviter l'insuffisance cardiaque.

Si les résultats se confirment, cette technique intégrera rapidement les protocoles thérapeutiques de routine.



Cellules musculaires greffées dans le cœur

La Fondation a ainsi soutenu dès leur début les travaux du professeur **Philippe Ménashé**, pionnier de la thérapie cellulaire cardiaque, et qui a été l'un des premiers à mener des études cliniques chez l'homme pour la réparation du myocarde après infarctus, grâce à des cellules cultivées à partir de cellules souches issues des muscles des patients. Elle continue de soutenir cette équipe qui, parallèlement à des essais cliniques européens, continue d'améliorer ses techniques.

Par ailleurs, l'équipe des docteurs **Didier Montarras et Nicolas Borenstein**, au laboratoire de recherche expérimentale de l'Institut Mutualiste Montsouris (IMM Recherche), met au point une technique qui permettrait d'éviter l'étape de plusieurs semaines de culture cellulaire actuellement nécessaire, afin de pouvoir utiliser des cellules souches prélevées dans les muscles directement pour réparer le myocarde lésé.

Enfin, l'équipe du professeur **Romain Gherardi** (Créteil) travaille à faire sécréter aux cellules, dans la zone de l'infarctus, une molécule qui permettrait de « recruter » les cellules souches circulantes ou provenant de la moelle osseuse. La technique permettrait d'améliorer la survie des cellules souches injectées, voire de se passer de l'injection de myoblastes dans le cœur.

B - Réparer les vaisseaux

La paroi des vaisseaux peut être attaquée par de nombreux mécanismes, le plus fréquent étant l'athérocclérose qui peut aboutir soit à un rétrécissement des vaisseaux, soit au contraire à leur affaiblissement et leur dilatation, comme dans les anévrismes de l'aorte. Anévrismes dont la rupture a bien souvent à une issue fatale, et dont le traitement chirurgical est grevé d'une lourde mortalité.

L'équipe du professeur **Eric Allaire** et du docteur **Marianne Gervais Taurel** travaille depuis plusieurs années, avec l'aide de la Fondation, sur la réparation de ces anévrismes grâce à des cellules souches. Cette équipe a démontré que les cellules souches permettent la stabilisation d'anévrismes expérimentaux et cherche maintenant à améliorer leur réparation, dans des modèles de plus en plus proches de la clinique.

L'artérite chronique des membres inférieurs conduit à des douleurs rebelles et à des risques importants d'amputations. L'équipe du docteur **Philippe Bourin** à Toulouse développe une approche thérapeutique originale basée sur les propriétés angiogéniques des cellules souches issues des tissus adipeux. Sur une petite série de patients, des cellules issues du tissu adipeux des malades seront cultivées afin d'augmenter leur nombre et leur potentiel angiogénique, puis elles seront ré-injectées dans le membre atteint afin d'améliorer la revascularisation.

C – Greffer ou consolider les os pour lutter contre les pertes osseuses

En cas de perte osseuse importante, l'idée est de fabriquer des greffes osseuses. On prélève de la moelle osseuse pour cultiver ensuite les cellules différenciées en cellules osseuses que l'on fixe sur une matrice (le phosphate de calcium). Le tissu osseux est ensuite réimplanté chez le patient.

L'équipe du docteur **Jérôme Guicheux**, à Nantes, associe des cellules souches issues de la moelle osseuse et des biomatériaux résorbables dans l'os formé autour des cellules souches pour obtenir un « os hybride », cet os hybride pouvant lui-même être « chargé » en substances médicamenteuses pour éviter sa résorption.

Dans le cas d'ostéoporose, on utilise également l'ingénierie tissulaire associant thérapie cellulaire et biomatériaux de soutien, pour reconsolider les os in situ avant qu'ils ne se fracturent. L'idée est d'intervenir dès les premières douleurs, pour retarder l'apparition de l'arthrose.

Il s'agit non seulement d'apporter des cellules pour réparer, mais également d'assurer le soutien mécanique de ces cellules par une matrice, un « échafaudage » qui permettra au squelette de se reconstruire. La Fondation de l'Avenir soutient l'équipe du docteur **Pierre Marie**, à Paris, qui cherche à réparer les pertes osseuses, qu'elles soient dues à une tumeur, une infection ou un traumatisme.

D – Contre l'arthrose, réparer les cartilages

La réparation des cartilages soulève de nombreuses questions. Il est particulièrement difficile de contrôler les cellules souches afin qu'elles se transforment en « chondrocytes », produisant du cartilage, plutôt qu'en cellules osseuses. Il faut aussi leur procurer, grâce à des biomatériaux, un environnement mécanique "3D" comparable à celui du cartilage, afin qu'elles restent fonctionnelles une fois greffées.

L'équipe du professeur **Christian Jorgensen** à Montpellier souhaite réparer le cartilage des personnes souffrant d'arthrose. Le but de ses recherches : différencier des cellules souches issues de la moelle osseuse en cellules cartilagineuses actives, capables de réparer les cartilages abîmés. Une difficulté subsiste : les cellules de la moelle osseuse se transforment facilement en cellules osseuses mais difficilement en cellules cartilagineuses.

Lorsqu'il est endommagé par l'arthrose (6 millions de personnes en France) ou par un traumatisme (15 000 cas graves par an), le cartilage se détériore irrémédiablement et ne « repousse » pas. L'équipe du docteur **Nadia Jessel** (Strasbourg), en collaboration avec l'équipe du professeur **Pierre Gillet** (Nancy) travaille à recréer ce tissu, par "ingénierie tissulaire", en perfectionnant les techniques de culture de cellules cartilagineuses issues de cellules souches au sein d'un biomatériau tridimensionnel, très proche du cartilage sain. Si cette recherche aboutit, les patients pourraient un jour bénéficier de "greffes de cartilage" fonctionnelles à partir de cellules provenant de leur propre organisme. Cette recherche ouvre de grands espoirs dans les pathologies traumatiques du cartilage tout d'abord, dans l'arthrose ensuite.

E – Réparer les dents

La couche odontoblastique est située dans la dent, entre la pulpe et la dentine. Elle contient des cellules dentaires (odontoblastes) responsables de la formation de nouveau tissu dentaire. L'utilisation des cellules souches, dont la différenciation est orientée vers des cellules odontoblastiques, pourrait avoir des utilisations en odontologie. Le traitement de la carie entraîne des destructions du tissu dentaire et à terme la perte des dents en vieillissant. Éviter la dévitalisation et obtenir la cicatrisation de la dent en aidant la pulpe à reconstruire la dentine détruite constitue l'objectif de l'équipe du professeur **Goldberg**.

F- Thérapie cellulaire de l'incontinence urinaire

Près d'un quart des femmes de plus de 50 ans sont victimes d'incontinence urinaire d'effort, ainsi qu'un nombre de plus en plus important d'hommes, surtout après une intervention sur la prostate. Il s'agit d'un handicap sévère et souvent caché. L'incontinence urinaire d'effort est due à un affaiblissement de la musculature du périnée, ou à une lésion du sphincter qui entoure l'urètre.

Ces lésions sont souvent associées à une mauvaise innervation du sphincter. L'équipe du docteur **Yiou** (Créteil) se propose d'utiliser une technique de greffe de cellules myogéniques (cellules pouvant se transformer en cellules musculaires) provenant du patient pour effectuer une réparation de ce sphincter, associée à une action sur la régénération des vaisseaux et des nerfs du sphincter.

G – Réparer les reins

Avec le soutien de la Fondation de l'Avenir, le docteur **Kathleen Laborde** tente de réparer les reins abîmés par une ischémie ou par une obstruction des voies urinaires. Partant de techniques d'isolation des cellules souches, elle a mis au point - avec succès - un modèle de la maladie. Aujourd'hui, son équipe élabore des méthodes de culture de cellules souches. Déjà, elle maîtrise des modèles de pathologie pour évaluer la réparation. Ce résultat est obtenu en greffant des cellules rénales issues de cellules souches adultes, extraites de la moelle osseuse. Cet apport de cellules rénales saines devrait augmenter les capacités d'épuration du rein et éviter, à court terme, l'insuffisance rénale chronique, voire la nécessité de transplantation.

H - Alternative à la greffe de foie

Hépatite C, cirrhose, cancer, maladies génétiques : de nombreuses pathologies ne peuvent être traitées que par la transplantation du foie. Un millier de transplantations par an est ainsi effectué en France, cependant la pénurie de greffons et les complications chirurgicales et post-opératoires liées aux traitements immunosuppresseurs limitent le nombre de patients qui peuvent en bénéficier.

Le docteur Martine **Daujat** (Montpellier) adapte la culture de cellules souches pour assurer leur différenciation en cellules hépatiques. La modification génétique des cellules ainsi produites ouvre des perspectives dans la lutte contre de nombreuses maladies et permettrait d'envisager la régénération du foie sans recours à la greffe d'organe.