

## **Les cellules-souches : le présent et le futur**

Rencontre du 18 avril 2019 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

**Comme l'a fait remarquer en introduction, le Président Jean-Noël FABIANI, le but de cette réunion du 18 avril 2019 à l'HEGP a été d'évaluer le pouvoir thérapeutique des cellules souches embryonnaires au travers de l'expérience de cinq chercheurs de notoriété internationale, invités par le Pr Philippe Evrard, le Secrétaire général de notre association.**

**Sélim ARACTINGI**  
(Hôpital Cochin & INSERM)

## Une révolution en dermatologie



Le microchimérisme se définit par la présence en petit nombre de cellules provenant d'un autre individu sans qu'il y ait de réaction de rejet : après transfusion sanguine ou transplantation d'organe et au cours de la grossesse.

Ce microchimérisme fœtal soupçonné, il y a cent ans, par le pathologiste allemand Schorml, a été mis en évidence, en 1996, par Bianchi et al. en identifiant des cellules souches hématopoïétiques de fœtus mâle dans la circulation sanguine d'une femme, jamais transfusée, 27 ans après la naissance de son garçon. Plus récemment, des cellules fœtales, des « progéniteurs fœtaux » ont été trouvés dans la moelle osseuse d'une femme ayant accouché 50 ans plus tôt de son fils.

Dans un premier temps ces cellules ont été soupçonnées d'être à l'origine possible de maladies auto-immunes, notamment des thyroïdites. Ce doute a été levé et aujourd'hui leur rôle bénéfique est reconnu notamment pour la réparation de tissus ; il a été ainsi démontré expérimentalement chez des souris sans thymus.

Ces progéniteurs fœtaux colonisent en effet la zone correspondant à l'absence de thymus pour le restaurer. Il a été constaté aussi que chez des souris présentant un eczéma provoqué au niveau d'une oreille, ces progéniteurs s'y concentrent. Indiscutablement, ces cellules fœtales favorisent la cicatrisation et, du reste, elles ont été retrouvées dans des cicatrices de césariennes.

L'attraction de ces cellules pour les tissus lésés ou les organes déficients a une explication biologique. Ces cellules fœtales sont recrutées spécifiquement par un ligand et il a été montré que l'expression de ce ligand augmente chez les femmes qui ont été enceintes. Ces cellules souches peuvent se différencier en cellules endothéliales, elles qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins. En cas de lésion cutanée, elles sont recrutées dans ce site où certaines contribuent à l'angiogenèse tandis que d'autres sécrètent un facteur de croissance qui recrute d'autres cellules de la moelle osseuse. Cette action de cicatrisation de la peau a été démontrée chez les souris qui ont été gravides. Il suffit d'injecter de faibles doses de Ccl2 dans les plaies des souris, même longtemps après la parturition, pour que les cellules fœtales de la moelle osseuse y soient recrutées.

Ces cellules constituent peut-être un biomédicament du futur pour l'Homme.

**Pierre GRESSENS**  
(PROTECT, Hôpital Robert-Debré & INSERM)

## Les résultats et les espoirs pour le système nerveux



Un nouveau-né sur mille présente un problème neurologique soit immédiatement à l'accouchement, soit dans les heures, les jours qui suivent. Une thérapeutique fondée sur une hypothermie contrôlée à condition d'être menée dans les 6 premières heures a donné des espoirs mais elle ne s'avère efficace que pour un nouveau-né sur dix. L'idée d'utiliser des cellules mésenchymateuses souches pour résoudre ce type de séquelles d'ischémie cérébrale a conduit à des expérimentations animales.

Des AVC ont été réalisés sur des souris en ligaturant une carotide interne. La récupération neurologique a été étudiée en leur administrant ces cellules souches de diverses façons, la plus efficace semblant être la voie nasale mais aussi intrathécale, intra-ventriculaire. Contrairement à ce qui pouvait être imaginé, ces cellules ne se transforment pas en neurones.

Des études ultrastructurales ont mis en évidence la libération par ces cellules de nombreuses vésicules ainsi que l'émission de tubules contenant des mitochondries ce qui expliquerait leur grande abondance dans les tissus cibles avoisinants. Ces vésicules libèrent en particulier des chimiokines qui agissent sur les phénomènes inflammatoires. Il a été ainsi constaté une réparation des tissus cérébraux qui persiste encore dix jours après l'AVC.

Ces résultats sont très encourageants si on transpose ces délais à l'homme.

**Jean-Jacques LATAILLADE**  
(Val-de-Grâce)

**Leur utilisation pour les blessures de guerre**



Comment réparer l'os ? La technique de Masquelet ou de membrane induite consiste à combler un défaut osseux par une entretoise de ciment à prothèse, un spacer cylindrique façonné à la main et adapté parfaitement au défaut. Dans tous les cas une ostéosynthèse adaptée à l'os et à la situation (clou, plaque, les deux, fixateur externe ...) sera associée à une couverture des parties molles par lambeau. Deux mois ou plus après, ce cylindre de ciment est recouvert d'une membrane à corps étranger. Si on réalise l'ablation du ciment en conservant la membrane, on obtient une chambre qui peut être comblée par de l'os. La réparation osseuse pourrait-elle être assurée par le recrutement de cellules souches/progéniteurs ostéo-compétentes hématopoïétiques et mésenchymateuses ? Une approche prometteuse consisterait à favoriser le recrutement et la mobilisation de ces cellules à partir de la moelle osseuse vers le site de lésion.

Pour traiter de gros dégâts des os au niveau des membres, chez des hommes, des cellules souches ont été utilisées provenant de moelle osseuse, d'adipocytes ainsi que de cellules de cordon de nouveau-né. Elles ont été ajoutées au biomatériau et associées à des facteurs plaquettaires qui ont de forts pouvoirs de croissance et anti-inflammatoire. Par ailleurs la reconstruction de peau totale a été réalisée selon la méthode de Cueno (Jacques Reverdin connu pour son aiguille a fait la première greffe de peau pour faire cicatriser en 1869) .

Après excision du tissu lésé, une autogreffe sinon une allogreffe recouvre le site tandis que des kératinocytes sont parallèlement mis en culture. Lorsque la culture est suffisante, l'allo-épiderme est retirée tandis que le derme sous-jacent, colonisé par les vaisseaux sanguins est recouvert par l'épiderme en culture.

Cette méthode s'est montrée efficace pour deux types de brûlures thermiques et radio-induites. L'effet antiinflammatoire de ce procédé et le pouvoir régénérant des cellules souches conduisent à envisager la mise au point de « médicaments de thérapie innovants ».

**Cécile MARTINAT**  
(INSERM & I-STEM)

**Innovations thérapeutiques  
à l'aide des cellules souches pluripotentes humaines.  
Les programmes français.**



Depuis les travaux de Yanamaka, un ancien orthopédiste, on sait produire à partir de cellules adultes des cellules souches pluripotentes dites induites (cellules iPS) mais les chercheurs n'ont pas encore établi l'équivalence du potentiel biologique de ces cellules iPS avec les vraies cellules souches embryonnaires.

La recherche sur de telles cellules à partir d'embryons humains a été autorisée en France par principe en 2012, après avoir été autorisée par dérogation en 2004.

La rétine est composée de deux parties distinctes : la rétine neurale, qui comprend trois couches de neurones et la rétine pigmentaire, faite d'une seule couche de cellules. Cette dernière est essentielle pour la vision : elle arrête les photons au contact des cônes et des bâtonnets, les photorécepteurs. Il s'ensuit une réaction chimique qui, transformée en énergie électrique, produit l'influx nerveux qui chemine au cerveau par les nerfs optiques.

Les rétinites pigmentaires regroupent des maladies héréditaires caractérisées par une dégénérescence des photorécepteurs qui conduit à la cécité généralement à l'adolescence.

Résoudre ces cas de cécité en utilisant des cellules souches fait l'objet de recherche car leur transformation en cellules rétinienne est un fait acquis.

Les chercheurs d'I-STEM maîtrisent la production de l'épithélium pigmentaire rétinien avec des cellules souches embryonnaires humaines. Un protocole de thérapie cellulaire a été développé pour ces pathologies rares et pour une forme de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer la tolérance d'une greffe de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien disposées sur un support biologique (membrane amniotique) chez de tels patients.

Plus généralement, l'utilisation des cellules souches, ces cellules pluripotentes, pour faire des études d'efficacité de médicaments in vitro, constitue une voie de recherche particulièrement prometteuse. Il n'y a pas de modèles cellulaires équivalents à ces

cellules physiologiques prélevées sur des embryons issus du diagnostic pré-implantatoire pour les maladies monogéniques.

C'est ainsi qu'il a pu être montré que les malades porteurs d'une myopathie de Steinert pouvaient améliorer leur performance physique sous Metformine.

À partir de cellules souches embryonnaires humaines porteuses de mutations du gène DMPK impliqué dans cette maladie, les chercheurs ont identifié un gène dont l'extinction corrige certains défauts des cellules malades. Grâce au criblage de molécule, ils ont identifié une molécule déjà utilisée pour le diabète qui « mime » cette extinction. Après avoir fait la preuve du concept chez l'animal, I-Stem a lancé un essai clinique. Un antidiabétique connu, la metformine, a été utilisé pour le traitement symptomatique d'une dystrophie myotonique de type I chez quarante patients. La démonstration de son effet bénéfique versus placebo a été démontrée.

Cette réussite justifie de promouvoir les recherches sur les cellules pluripotentes embryonnaires.

**Philippe MENASCHE**  
(Hôpital HEGP)

## Les cellules souches en cardiologie



L'insuffisance cardiaque touche 66,5 millions d'américains de 20 ans et plus et un million de nouveaux cas par an est découvert chaque année. Quel coût !

Lors d'un infarctus du myocarde, on estime qu'un milliard de cellules sont nécrosées. Pour réparer cette lésion, il a été envisagé d'utiliser des cellules pluripotentes provenant de cultures de la masse interne d'embryons au stade blastocyste (des embryons provenant de PMA et donnés à la recherche). Ces cellules sont encapsulées dans un gel de fibrine et ce patch a été placé contre le cœur, callé sous le péricarde. Cette technique s'est avérée sans danger pour le patient mais malheureusement d'une efficacité très discutée dans l'insuffisance cardiaque. Ces cellules peuvent-elles coordonner leurs contractions ? De surcroît le patient doit recevoir un traitement antirejet puisque c'est une greffe, avec tous ses inconvénients.

Une voie d'administration de ces cellules a été proposée à l'intérêt bien improbable, leur injection par voie veineuse. Comment des cellules en nombre aussi dérisoire pourraient atteindre la lésion cardiaque ? Or cette méthode est apparue efficace ! Ces cellules ont un effet antifibrose, antiinflammatoire probablement par les vésicules qu'elles émettent. Elles provoquent une activation paracrine. 80 essais sont en cours dans le monde.

Les indications de cette méthode pourraient s'adresser aux cardiopathies non ischémiques pour lesquelles nous n'avons pas de traitement efficace. Mais le problème de ce traitement est son coût car il y a en France plus de femmes qui meurent d'insuffisance cardiaque que de cancer du sein ! Ah ! Quand on pense au poisson-zèbre : on lui enlève un tiers du cœur, il régénère !

**Nous remercions Madame Anne Lefebvre, Directrice de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, d'avoir accueilli cette réunion en louant l'intérêt des rencontres des AAA-APHP, qui groupe des PU-PH, PH, directeurs, cadres, soignants en plein exercice à Paris et à l'étranger, ou en contrats emploi – retraite ou retraités.**

**Ce compte-rendu a été rédigé par le Professeur Jacques Gonzales, membre du conseil des AAA-APHP.**