

L'Institut Langevin « Ondes et Images »

Unité mixte de recherche ESPCI ParisTech – CNRS

L'excellence d'aujourd'hui

Double lauréat
du Grand Emprunt –
Investissements d'avenir :

- Equipex « UltraBrain »
- Labex « Wifi »

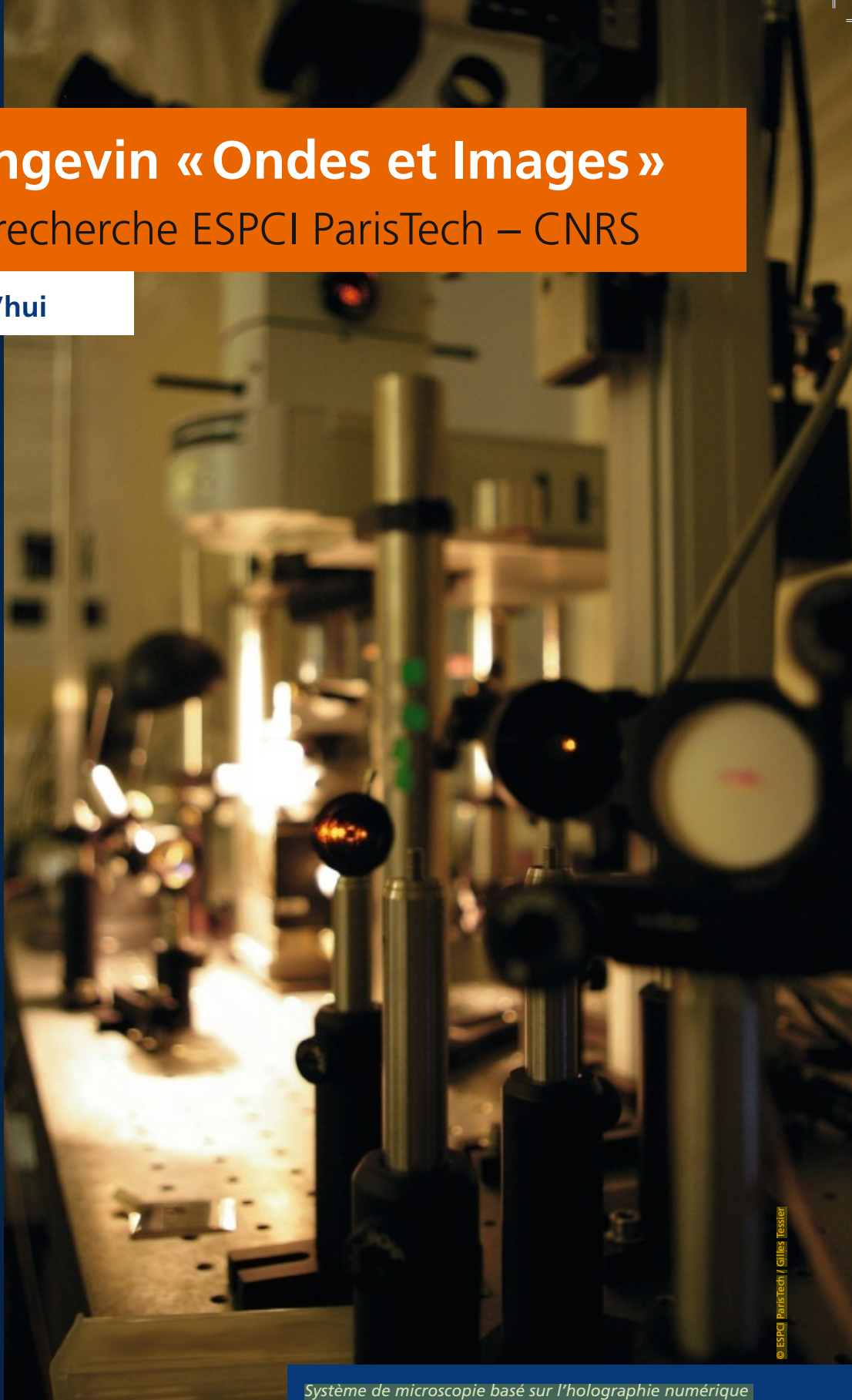
5 entreprises
et plusieurs centaines
d'emplois créés en 10 ans



Mathias Fink, directeur
Professeur ESPCI

Médaille de l'Innovation
2011 du CNRS

Prix Yves Rocard 2011 de la
Société française de physique



Système de microscopie basé sur l'holographie numérique
mis au point par Gilles Tessier, enseignant-chercheur



ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE INDUSTRIELLES
DE LA VILLE DE PARIS
10, rue Vauquelin | 75005 Paris | www.espci-paristech.fr

Des cellules souches pour réparer et régénérer les tissus ?

Laure Coulombel

Les cellules souches, qui ont la capacité de donner naissance à plusieurs types de cellules, portent de nombreux espoirs thérapeutiques. Certains semblent réalistes, d'autres hors de portée... du moins pour l'instant.

Quand on sectionne les tentacules de l'hydre, ils repoussent. Quand on coupe ce petit animal en deux, il se transforme en deux hydres. La queue du lézard ou les pinces des homards réapparaissent. On pourrait aussi citer la salamandre ou encore la plupart des végétaux capables de régénérer un organe, voire un individu entier, à partir de seulement quelques cellules différenciées. Malheureusement, l'homme adulte n'a pas ce talent, et se contente de réparer, souvent mal, ses tissus lésés ou vieillissants. Les « cellula madre » – les cellules mères ou souches – suscitent aujourd'hui beaucoup de fascination, mais aussi de confusion et de débats. C'est qu'on leur prête sinon ce pouvoir de régénération, du moins un potentiel de réparation (dont la réalité n'est pas toujours démontrée), mais aussi que, sous ce terme unique de cellule souche, se cache une multitude de cellules distinctes et dont les capacités sont variées.

Pourquoi tant de cellules souches, comment aborder les problèmes éthiques liés à l'obtention de certaines d'entre elles, pourquoi cet objectif de médecine régé-

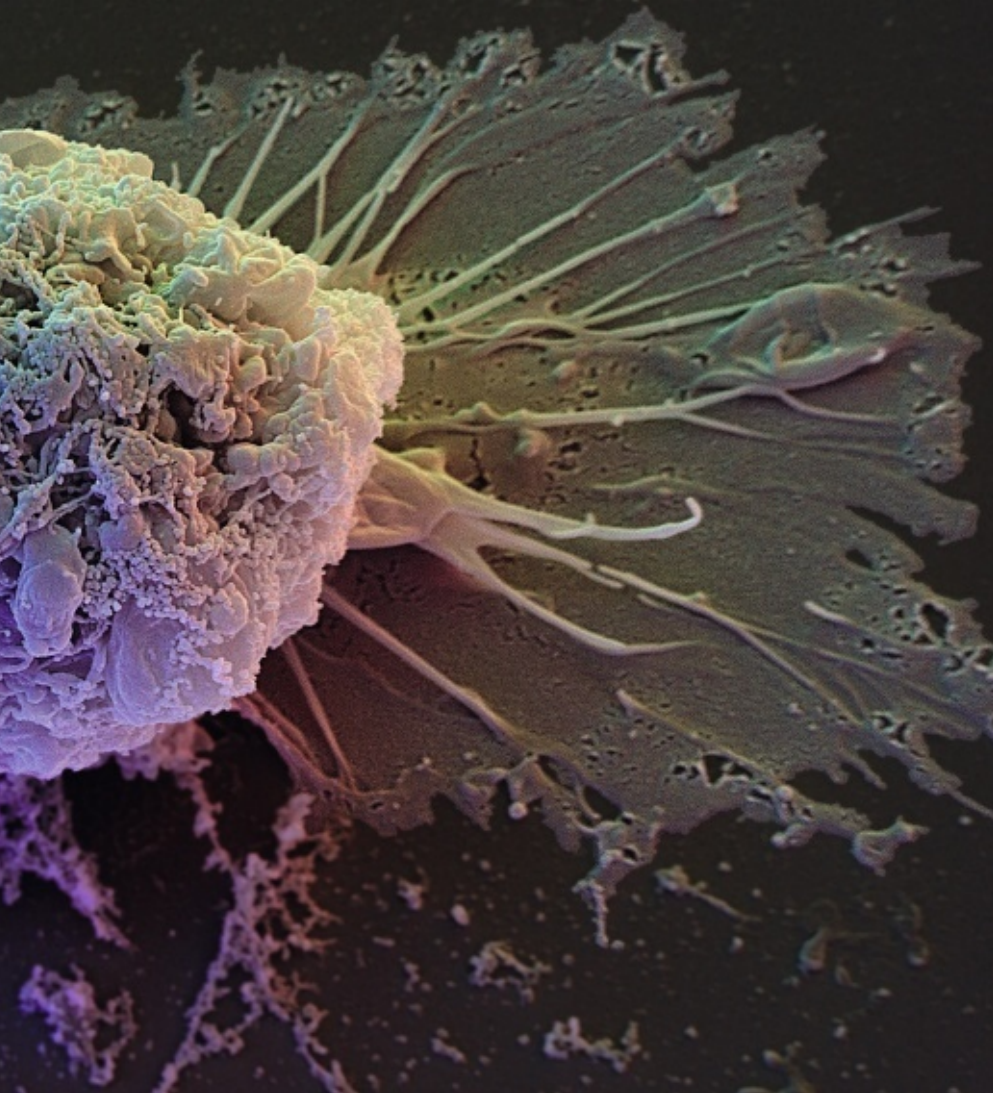
nératrice tarde-t-il à se concrétiser, sommes-nous prêts à assumer les risques – médicaux et économiques – de ces approches médicales inédites ? Avant d'aborder ces questions, nous allons rappeler ici les propriétés des différents types de cellules souches, leur potentiel thérapeutique, les difficultés éthiques que pose leur utilisation.

Qu'est-ce qu'une cellule souche ? C'est une cellule qui donne naissance, après de très nombreuses divisions, à un ou plusieurs types de cellules différenciées. Quand elles engendrent plusieurs types cellulaires, on les qualifie de multipotentes ou de pluripotentes, selon l'étendue de leur potentiel. Souvent, elles s'autorenouvellent, c'est-à-dire qu'elles donnent elles-mêmes naissance à de nouvelles cellules souches, constituant un réservoir cellulaire sans fin. Mais cette définition s'applique à des entités aussi différentes que des cellules souches embryonnaires, des cellules souches hématopoïétiques (qui donnent naissance aux cellules sanguines) adultes, des cellules souches mésenchymateuses (des cellules présentes dans tous les tis-

sus) ou encore des cellules souches reprogrammées à partir de cellules différenciées.

Une cellule toute puissante

Soulignons que toutes ces cellules souches ont leurs caractéristiques propres, et que cette diversité est le meilleur garant des progrès des recherches fondamentales d'aujourd'hui, et du succès des approches de la médecine régénératrice de demain. Chez l'adulte, les cellules différenciées composent l'essentiel des tissus et en assurent le fonctionnement (globules rouges, cellules du foie ou du cœur, neurones, etc.). Mais elles sont généralement incapables de se diviser, de sorte qu'on constate une perte cellulaire soit physiologique – quand l'individu vieillit –, soit accidentelle – à la suite d'une lésion. La restauration du réservoir fonctionnel de chaque type cellulaire devrait être assurée par les cellules souches et leurs descendantes directes, les cellules progénitrices. C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse, qui recons-



tituent en permanence les cellules sanguines dont la durée de vie est brève ; c'est pourquoi elles sont utilisées depuis plus de 30 ans pour lutter contre certaines maladies du sang et du système immunitaire. Mais les cellules souches hématopoïétiques sont uniques : elles sont facilement accessibles chez le donneur, et après avoir été greffées (injectées par voie intraveineuse), elles se réimplantent spontanément dans la moelle osseuse du receveur. Ensuite, elles se différencient correctement, redonnant tous les types de cellules sanguines. Toutefois, si ce scénario est effectivement à l'œuvre avec les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches de certains tissus (peau, intestins), c'est loin d'être la règle.

Ce n'est malheureusement pas le cas dans le cerveau, le cœur, la rétine, tissus et organes vitaux dont on ne sait pas toujours compenser les dysfonctionnements par des médicaments. Pourquoi lors d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde ou d'une dégénérescence maculaire de la rétine, les neurones, les cellules musculaires cardiaques ou les pho-

torécepteurs qui meurent ne sont-ils pas remplacés par de nouvelles cellules qui seraient produites *in situ* ? Avant tout parce que, chez l'homme adulte, ces organes ne contiennent plus de cellules souches fonctionnelles. Si les cellules souches de ces tissus sont actives chez le fœtus et le nouveau-né, périodes durant lesquelles la taille des organes s'accroît notablement, ce n'est plus le cas dans les tissus adultes : la capacité régénératrice des cellules souches décroît avec l'âge.

On pouvait donc penser que des cellules souches ou progénitrices fœtales auraient un pouvoir de réparation supérieur à celui des cellules souches adultes. Quelques équipes ont tenté de greffer des cellules issues de cerveau fœtal à des patients atteints de la maladie de Parkinson, dont les neurones ne produisent plus de dopamine, un neurotransmetteur essentiel, entre autres, à la coordination motrice, ou de la maladie de Huntington, une maladie héréditaire grave. Dans ces deux maladies, le déficit, localisé dans une région précise du cerveau, est bien défini, ce qui est un prérequis pour le succès d'une telle démarche.

Les cellules greffées étaient issues de fœtus provenant d'interruptions volontaires de grossesse, ce qui, d'une part, soulève des questions éthiques, et, d'autre part, ne représente qu'une source limitée de cellules. La seule source de cellules souches fœtales abondante, facilement accessible et qui pose peu de questions éthiques, est le sang de cordon ombilical. Toutefois, le sang de cordon contient avant tout des cellules souches hématopoïétiques, et n'est utilisé en transplantation de routine que dans des indications hématologiques ou immunologiques. En France, pour ces indications, le sang issu de ces cordons est conservé dans des établissements autorisés. Il contient également des cellules souches mésenchymateuses dont l'intérêt thérapeutique est en cours d'évaluation (nous y reviendrons).

Les cellules souches fœtales sont, comme les cellules souches adultes, présentes dans les tissus et déjà engagées dans une voie de différenciation cellulaire : elles sont multipotentes, mais ont perdu la pluripotence. Seuls deux types de cellules sont pluripotents : les cellules souches embryonnaires et les cellules reprogrammées. Les premières, CSEh (pour cellule souche embryonnaire humaine), sont issues d'un embryon ; les secondes, iPS pour *induced*

L'ESSENTIEL

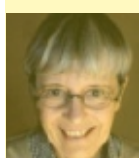
■ Il existe de nombreux types de cellules souches. Certaines sont capables de donner naissance à tous les types de cellules.

■ Chez l'adulte, les cellules souches ne sont pas toujours assez efficaces pour réparer un tissu.

■ Des méthodes de reprogrammation permettent de créer de nouvelles cellules souches qui pourraient améliorer les capacités de réparation ou de régénération des tissus endommagés.

David Scharf/Science Faction/Cortis

L'AUTEUR



Laure COULOMBEL, directrice de recherche INSERM, est rédactrice en chef adjointe de la revue *médecine/sciences*.

pluripotent stem cells (cellules souches pluripotentes induites), sont obtenues par reprogrammation de cellules différenciées adultes ou fœtales.

Examinons d'abord les cellules souches embryonnaires humaines. L'embryogenèse façonne, à partir de l'œuf fécondé ou zygote, l'ensemble des tissus fonctionnels constituant un individu viable. L'œuf fécondé est une cellule souche totipotente : le terme de totipotence désignant la capacité de former un individu entier. Les cellules issues des toutes premières divisions du zygote n'ont pas encore acquis d'identité tissulaire, et sont encore capables de se différencier en presque tous les tissus de l'organisme : elles sont pluripotentes. Période fugace, car les cellules de cet embryon vont très rapidement (avant le 10^e jour) perdre cette pluripotence. Sous l'influence de signaux inducteurs, leur potentiel va se restreindre progressivement à un « feuillet » à l'origine d'un groupe de tissus, puis ensuite, dans ce groupe, à un seul tissu (foie, cœur, pancréas, etc.). Rappelons qu'il existe trois feuillets, nommés ectoderme, endoderme et mésoderme.

Or on sait depuis les années 1980 chez la souris, et 1998 chez l'homme, déri-

ver des lignées de cellules souches embryonnaires pluripotentes à partir des quelques cellules (20 à 50) qui composent le bouton embryonnaire (ou masse interne) d'un embryon au stade blastocyste avant son implantation dans la paroi utérine, au 5^e jour de développement chez l'homme. Lorsqu'elles sont prélevées et placées dans des conditions de culture aujourd'hui bien définies, ces cellules acquièrent la capacité de se diviser indéfiniment (ce qui assure une production illimitée de cellules) tout en gardant leur potentiel pluripotent.

Mais l'expérimentateur peut aussi exploiter cette pluripotence et déclencher dans ces cellules un processus de différenciation en l'un des multiples tissus. On y parvient en modifiant les ingrédients du milieu de culture. Comme nous l'avons évoqué, chez le fœtus et *a fortiori* chez l'enfant et l'adulte, il n'y a plus de cellules souches pluripotentes, mais il reste dans chaque tissu un petit contingent de cellules souches spécialisées multipotentes. Chez l'homme, l'obtention de lignées de cellules souches embryonnaires n'a pu se faire qu'après le développement des procédures de fécondation *in vitro*, FIV, puis-

Une multitude de cellules souches

Les cellules souches ont de nombreuses origines. Pour cette raison, elles ont des propriétés biologiques différentes et, par conséquent, des potentiels thérapeutiques divers. Elles sont plus ou moins faciles à obtenir et certaines soulèvent des difficultés éthiques.

Type de cellules	Source	Propriétés	Potentiel thérapeutique
• Cellules souches embryonnaires	• Embryons surnuméraires issus d'une fécondation <i>in vitro</i>	• Cellules souches pluripotentes • Capables de donner naissance à tous les types de cellules • Capables de proliférer de façon illimitée	• Essais cliniques en cours : traumatisme de la moelle épinière, maladies rétinienues
• Cellules souches fœtales	• Fœtus issus d'une interruption volontaire de grossesse	• Cellules multipotentes déjà en partie différenciées • Ne donnent que certains types de cellules	• Cellules souches neurales : essais cliniques en cours dans certaines maladies neurologiques
• Cellules de sang de cordon	• Sang de cordons ombilicaux prélevés à la naissance	• Les cellules multipotentes du sang de cordon sont surtout des cellules souches hématopoïétiques et des cellules souches mésenchymateuses	• Utilisées couramment pour traiter des maladies du sang • Essais cliniques avec les cellules souches mésenchymateuses
• Cellules souches adultes	• Cellules extraites des tissus adultes, par exemple la moelle osseuse, la peau, le tissu adipeux, les intestins	• Cellules multipotentes déjà en partie différenciées	• Cellules souches mésenchymateuses : essais cliniques en cours pour tester l'effet immunomodulateur et anti-inflammatoire • Cellules souches hématopoïétiques : indications hématologiques, immunologiques • Cellules souches épidermiques : brûlures graves
• Cellules souches pluripotentes induites	• Cellules issues de la reprogrammation de cellules adultes différenciées	• Cellules souches pluripotentes • Capables de proliférer de façon illimitée	• Pas d'utilisations thérapeutiques aujourd'hui