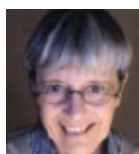


■ L'AUTEUR



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

que les cellules souches embryonnaires humaines ne peuvent être prélevées que sur des embryons à un stade très précoce, pendant une fenêtre de temps très étroite.

Les embryons utilisés pour ces recherches sont des embryons surnuméraires congelés après une procédure de fécondation *in vitro* réalisée dans le cadre d'un projet parental. Ceux qui ne font plus l'objet d'un tel projet peuvent être donnés à la recherche après consentement du couple dans les termes définis par les lois de bioéthique. La dissection et la culture des cellules du bouton embryonnaire entraînent la destruction de cet embryon, destruction qui est la source du débat éthique suscité par les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines. Rappelons qu'en France, la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires est régie par les lois de bioéthique de 2004, qui ont été révisées en 2011. La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines est interdite, mais des dérogations peuvent être accordées par l'Agence de la biomédecine, si le dossier qui lui est soumis est conforme aux exigences scientifiques et réglementaires prévues par la loi.

Les cellules souches embryonnaires offrent donc deux avantages considérables par rapport aux cellules souches adultes ou fœtales : une prolifération illimitée et la pluripotence. Or une difficulté importante rencontrée avec les cellules souches adultes est qu'elles ont un pouvoir de prolifération limité *in vitro*. Et, précisément parce qu'elles sont peu nombreuses, il serait nécessaire de pouvoir les faire se multiplier en dehors de leur environnement naturel (le tissu) avant de les réintroduire dans l'organisme, ce qui est très difficile.

Le rôle essentiel de l'environnement

Or nous sommes incapables de reproduire en culture l'environnement tissulaire complexe qui, *in vivo*, est indispensable à la pérennisation des propriétés des cellules souches du tissu, ce qui explique que beaucoup de cellules souches adultes ou fœtales ne survivent pas ou se comportent de façon aberrante dans les conditions artificielles du laboratoire. Par exemple, les cellules « satellites » responsables de la production *in vivo* de nouvelles fibres musculaires donnent facilement naissance,

in vitro, à un grand nombre de myoblastes (précurseurs des cellules musculaires). Mais quand ces myoblastes sont transplantés dans des modèles animaux de maladies musculaires généralisées, ils survivent mal ou sont incapables de migrer efficacement dans le muscle pour le coloniser et le réparer.

La découverte du rôle capital du micro-environnement local – la « niche » – dans le comportement des cellules souches a été un progrès notable. Toute approche thérapeutique utilisant des cellules souches devra prendre en compte non plus les cellules isolées, mais les interactions de la cellule et de son milieu, c'est-à-dire du couple cellule souche-niche. Il ne servira à rien de disposer de cellules souches performantes si la niche tissulaire qui les accueille est défaillante. Or le vieillissement de cet environnement contribue probablement au dysfonctionnement des cellules souches âgées, paramètre que la médecine régénératrice devra intégrer.

C'est pour préserver ces interactions que certains ont testé la possibilité de stimuler les cellules souches ou les cellules progénitrices *in situ*, du moins dans les tissus dont on sait qu'ils sont capables d'un certain degré de réparation et dont les cellules souches ne peuvent pas facilement être isolées et cultivées. On cherche à les stimuler dans leur niche par des facteurs de croissance délivrés par voie générale ou par des cellules migrant jusqu'au tissu pour y délivrer les molécules stimulatrices. Ces approches pourraient être intéressantes dans certaines pathologies touchant des organes complexes, tel le cerveau.

Par exemple, les cellules souches mésenchymateuses pourraient jouer ce rôle de vecteur de molécules trophiques et de facteurs de croissance favorisant la réparation par des cellules souches. Ces cellules sont essentiellement isolées de la moelle osseuse et du tissu adipeux, deux tissus très faciles d'accès, et elles s'amplifient facilement *in vitro*, sans toutefois être immortelles. Le rôle physiologique de ces cellules souches reste mal connu. Certaines se différencient en cellules osseuses ou vasculaires. Mais leur intérêt principal en thérapie cellulaire est de minimiser les réactions inflammatoires et immunologiques, préserver la survie des cellules souches fonctionnelles, stimuler la construction de nouveaux vaisseaux, tous paramètres contribuant à la réparation des

Les cellules souches attirent les prix Nobel

2012

John Gurdon et Shinya Yamanaka, pour avoir découvert que des cellules matures peuvent être reprogrammées pour devenir pluripotentes.

2007

Mario Capecchi, Martin Evans et Oliver Smithies, pour avoir découvert comment modifier spécifiquement certains gènes de souris en utilisant des cellules souches embryonnaires.

1990

E. Donnall Thomas, pour ses travaux sur les greffes de cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse.