

■ BIBLIOGRAPHIE

D. Robinton et G. Daley, **The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy**, *Nature*, vol. 481, pp. 295-305, 2012.

A. Wagers, **The stem cell niche in regenerative medicine**, *Cell Stem Cell*, vol.10(4), pp. 362-369, 2012.

G. Daley, **The promise and perils of stem cell therapeutics**, *Cell Stem Cell*, vol.10(6), pp. 740-749, 2012.

P. Charbord et L. Casteilla, **La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine**, *Med. Sci.*, vol. 27(3), pp. 261-267, 2011.

S. Yamanaka et H. Blau, **Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches**, *Nature*, vol. 465, pp. 704-712, 2010.

L. Coulombel, **Pluripotence : une définition à géométrie variable**, *Med. Sci.*, vol. 25(10), pp. 798-801, 2009.

commencer bientôt en France. Même si ces essais évaluent avant tout la faisabilité de la technique et l'innocuité des cellules, on pourrait avoir quelques indications sur leur efficacité, en particulier sur la vision, dans les deux essais s'adressant aux pathologies rétinienne.

Nous sommes très loin d'essais thérapeutiques avec les cellules souches pluripotentes induites – même si l'équipe de S. Yamanaka envisage un essai en 2013 dans une maladie rétinienne –, mais les « recettes » de différenciation étant probablement transposables entre cellules souches embryonnaires et cellules souches pluripotentes induites, on devrait savoir assez rapidement si ces cellules représentent une source possible de cellules progénitrices tissulaires. Plusieurs années de travail et d'essais chez l'animal seront nécessaires pour évaluer l'efficacité réparatrice des cellules dérivées des cellules souches embryonnaires humaines et, éventuellement, des cellules souches pluripotentes induites.

Parmi toutes les questions qui se posent, évoquons celle du type de cellule à choisir dans le cadre d'une application de thérapie cellulaire. Il n'est pas envisageable d'utiliser les cellules souches pluripotentes elles-mêmes, car, en raison de leur pouvoir de multiplication, elles forment des tumeurs ; probablement pas non plus des cellules complètement

thérapeutiques si l'on ignore où et comment les injecter : s'ils ne sont pas introduits au bon endroit, ils ne survivront que quelques heures, ne s'intégreront pas dans le tissu et n'établiront pas les indispensables connexions avec les cellules de l'hôte.

Les bonnes cellules au bon endroit

Cette étape clé fait l'objet de nombreuses recherches. Une des approches consiste à insérer les cellules du greffon dans une petite niche reconstituée, faite de cellules nourricières et protectrices (par exemple des cellules souches mésenchymateuses), intégrées dans des supports résorbables imprégnés de facteurs de croissance.

Ce montage protège les progéniteurs greffés dans le milieu hostile que représente un tissu malade : mal vascularisé, donc mal « nourri », siège d'une inflammation ou d'une cicatrice fibreuse, toutes conditions défavorables à la survie et à l'installation de cellules réparatrices. On pourra peut-être un jour fabriquer de vrais organes ou fragments d'organes *ex vivo*, qui seraient ensuite greffés : ainsi, on a récemment reconstruit, à partir de cellules souches embryonnaires murines, l'organisation tridimensionnelle de cupules rétinienne, et de glandes hypophysaires ou thyroïdes.

Les cellules souches embryonnaires, parce qu'elles ont la capacité de se multiplier sans fin, présentent, nous l'avons évoqué, le risque de provoquer une tumeur. Ce serait le cas si le greffon était contaminé par quelques cellules souches immortelles et pluripotentes résiduelles ayant échappé à la différenciation. Pour cette raison, on exige une purification draconienne des précurseurs déjà engagés dans la voie de la différenciation et qui constitueront le greffon. Il est difficile aujourd'hui d'évaluer si ce risque serait plus important si les précurseurs étaient issus de la différenciation de cellules souches pluripotentes induites. Le caractère « brutal » de la reprogrammation peut entraîner une instabilité génétique et, peut-être, des modifications épigénétiques ou une expression anormale de certains gènes dont on mesure encore mal l'impact à long terme. Ainsi, on sait d'ores et déjà que la stratégie de reprogrammation utilisant des rétrovirus comme vecteurs des facteurs de transcription ne serait pas utilisable en pratique.

LES CELLULES THÉRAPEUTIQUES devront être introduites au bon endroit, s'intégrer dans le tissu à réparer et établir d'étroites connexions avec les cellules de l'hôte.

différenciées, car la réparation ne durerait pas longtemps en raison de la courte durée de vie de ces cellules et de leur fragilité. En revanche, on peut supposer que des précurseurs déjà engagés dans un processus de différenciation, correspondant approximativement aux cellules souches adultes, seraient préférables : non seulement ces cellules seraient susceptibles de fonctionner pendant un certain temps chez le receveur, mais elles pourraient aussi s'y différencier plus efficacement qu'en culture.

De surcroît, on oublie trop souvent qu'il ne servira à rien de savoir produire des millions de précurseurs de cellules

Le risque de rejet immunologique, si les cellules greffées sont génétiquement différentes de celles du receveur, peut être maîtrisé par des immunosuppresseurs, mais ceux-ci présentent des inconvénients. Les cellules issues de cellules souches pluripotentes induites présentent un avantage important par rapport à celles qui dérivent de cellules souches embryonnaires humaines, puisqu'on peut les obtenir à partir des propres cellules de chaque patient, ce qui, en théorie, élimine tout risque de rejet immunologique, le donneur et le receveur étant une seule et même personne.

Toutefois, d'une part, la reprogrammation pourrait déclencher l'expression de nouveaux antigènes, susceptibles de provoquer une réaction immunologique, et, d'autre part, le coût de cette dérivation « personnalisée et individuelle » soulève des difficultés logistiques et économiques qui seront difficiles à surmonter. Et il est probable que si les cellules issues de la différenciation des cellules souches pluripotentes (embryonnaires ou reprogrammées) constituent un jour des produits thérapeutiques largement diffusés, elles

seront préparées et validées par le biais de biobanques nationales ou internationales. Ces structures semblent seules capables de produire et de stocker des cellules thérapeutiques représentatives de la diversité des différents groupes immunologiques de tissus selon des protocoles standardisés et sécurisés. Cela nécessitera l'élaboration de nouveaux modèles médico-économiques, et soulèvera la question de l'accès pour tous à ces thérapies.

Quel avenir pour les cellules souches ?

D'importants progrès ont été accomplis en un demi-siècle dans nos connaissances en matière de cellules souches. Quelles sont les limites des reprogrammations cellulaires ? La reprogrammation peut conférer l'immortalité à une cellule, mais pas à un individu. Est-il même nécessaire de reprogrammer une cellule différenciée en une cellule souche pluripotente, qui devra ensuite se différencier à nouveau, de façon parfois périlleuse ? Le chemin pourrait-il être raccourci et simplifié ? C'est

ce que montrent des travaux récents, qui reprogramment « directement » un fibroblaste en un cardiomyocyte, ou en un hépatocyte, voire un neurone... sans passer par la case « cellule souche ». Peut-être pourra-t-on un jour appliquer cette « transdifférenciation » *in situ*, comme vient de le faire une équipe américaine en reprogrammant des cellules du pancréas de rat en cellules bêta qui sécrètent l'insuline, et ce directement dans le tissu *in vivo* (voir l'encadré pages 86-87).

Dans 20 ans, nous ne serons toujours pas immortels, mais quoi qu'il arrive les recherches actuelles sur les cellules souches seront source de progrès décisifs pour la médecine, tant pour « réparer » des tissus, que pour concevoir des modèles de maladies humaines ou cribler de nouveaux médicaments, ce que permettent déjà les cellules souches pluripotentes. Dans ce cadre, la diversité des cellules souches dont nous disposons, et la complémentarité des talents travaillant dans ce domaine seront des atouts déterminants pour le succès de ces approches qui ne semblent plus aujourd'hui hors de portée. ■

france culture

LA MARCHÉ DES SCIENCES

Découvertes, inventions, aventures savantes au fil de l'Histoire

Aurélie Luneau
14h-15h / chaque jeudi

franceculture.fr

SCIENCE

Des prothèses pilotées par la pensée

Miguel Nicolelis

Le premier exosquelette commandé par la pensée et permettant à une personne paralysée de se déplacer pourrait bientôt être opérationnel...

En 2014, lors de la coupe du monde de football, des milliards de téléspectateurs assisteront peut-être à un événement inédit : le coup d'envoi du match d'ouverture donné par un adolescent paralysé, revêtu d'un « costume » robotique. Ce costume – ou exosquelette – enveloppera ses jambes et sera commandé par des signaux électriques provenant de son cerveau (*voir l'encadré page 93*). Ils seront transmis sans fil à un petit ordinateur (placé dans un sac à dos), qui les traduira en commandes motrices.

À l'entrée sur le terrain, l'exosquelette stabilisera le corps du tireur, puis coordonnera les mouvements des jambes robotiques. Lorsqu'il sera correctement placé, le tireur devra penser à son pied tapant le ballon. Trois cents millisecondes plus tard, des signaux cérébraux donneront au pied robotique de l'exosquelette l'ordre de frapper la sphère de cuir.

Les défis à surmonter sont encore considérables, mais nous y travaillons activement, avec mon équipe de l'Université Duke, aux

L'ESSENTIEL

- On sait diriger divers dispositifs (curseurs d'ordinateurs, bras robotiques...) « par la pensée ». Pour ce faire, on enregistre au préalable des signaux cérébraux correspondant à des commandes motrices.
- On espère construire un exosquelette commandé de la sorte, qui permettrait à un paraplégique de marcher.
- Cet exosquelette pourrait être présenté à la Coupe du monde de football de 2014, au Brésil.

États-Unis, ainsi qu'avec des partenaires européens et brésiliens. Un tel événement marquerait une étape importante dans la lutte contre la paralysie. Il montrerait à plusieurs milliards d'individus que la commande de machines par le cerveau a quitté le stade des démonstrations de laboratoire et de la science-fiction pour entrer dans une ère nouvelle, où elle rendra une certaine mobilité à des personnes handicapées. Celles-ci sont des victimes d'accident ou de guerre, et des patients souffrant de maladies qui perturbent les comportements moteurs. Ces maladies gênent la préhension, la locomotion et la parole. Il s'agit par exemple de la sclérose latérale amyotrophique, ou maladie de Charcot (aux États-Unis, elle est aussi nommée maladie de Lou Gehrig), ou encore de la maladie de Parkinson.

Les dispositifs neuroprothétiques – ou interfaces cerveau-machine – ne se limiteront pas à l'aide aux personnes handicapées : ils permettront d'explorer le monde de façon nouvelle, en accroissant les capacités