

## **CELLULES SOUCHES : LES CELLULES DE L'ESPOIR**

*Restaurer des muscles cardiaques malades, des foies hors d'état de fonctionner, des nerfs endommagés. Venir à bout du diabète. Guérir les maladies neurologiques - qui restent incurables : comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington ou la sclérose en plaques....*

*Cela pourrait bientôt être possible grâce aux cellules souches. Mais la prudence est de rigueur. Car si les scientifiques s'accordent à dire que le potentiel thérapeutique de ces cellules souches est immense, la recherche n'en est encore qu'à ses débuts.*

### **I - LES CELLULES SOUCHES : DES CELLULES A TOUT FAIRE**

#### **Des cellules indifférenciées**

Les animaux pluricellulaires, dont l'homme fait partie, sont composés de plusieurs types cellulaires, appelés cellules différenciées comme, par exemple, les neurones, les globules rouges, les cellules musculaires, etc.

Ces cellules ont été générées à partir de cellules non différenciées (c'est-à-dire sans « spécialisation ») appelées cellules souches.

**La mission des cellules souches est de donner naissance à des organes (ou des tissus) ou de les régénérer.**

Muscles, neurones, sang, peau... Les cellules souches sont présentes dans tous les organes et savent tout faire.

#### **Des cellules qui se multiplient à l'identique et qui se différencient**

Placées dans un environnement tissulaire approprié, les cellules souches sont capables de :

- Se démultiplier indéfiniment
- Produire, à la demande, des cellules spécialisées, appelées cellules différenciées (des cellules de foie, de peau, de pancréas par exemple) : c'est ce que l'on nomme le processus de différenciation.

#### **Les cellules issues de l'embryon, du fœtus ou de l'adulte**

**1/ Les cellules souches embryonnaires (cellules ES) savent engendrer un être humain dans sa totalité.**

Lors des 4 premiers jours de la croissance de l'embryon, les cellules peuvent produire tous les tissus et tous les organes. Elles peuvent ainsi engendrer ainsi un être humain dans sa totalité. Ces cellules sont dites **totipotentes**.

Les cellules de l'embryon âgé de 5 à 7 jours (16 à 32 cellules) sont capables de produire plus de 200 types de cellules différentes permettant de représenter tous les tissus de l'être humain. À ce stade, les cellules ne suffisent pas encore à produire la totalité de l'être humain. Ces cellules sont dites **pluripotentes**.

Les cellules embryonnaires peuvent être cultivées en laboratoire à l'infini tout en conservant leur caractère de " pluripotence " et en gardant un génome intact. Placées dans des conditions de culture précises, ces cellules ont également la capacité de se différencier en des cellules spécialisées correspondant à tous les tissus de l'organisme (cœur, sang, neurones...)

## **2/ Les cellules souches adultes peuvent former ou régénérer certains tissus**

Chez l'adulte, il existe aussi des cellules souches non différenciées (même si leur capacité de différenciation est réduite) qui assurent la survie d'un organe ou d'un tissu en remplaçant les cellules mortes (naturellement ou après une lésion) assurant ainsi la pérennité de la fonction de l'organe.

Les cellules souches adultes sont déjà engagées dans un programme tissulaire spécifique, ce qui explique leur hétérogénéité. Certaines d'entre elles peuvent conduire à la formation ou à la régénération de tissus distincts. Elles sont dites multipotentes. C'est le cas par exemple des cellules souches hématopoïétiques, qui produisent toutes les cellules sanguines : globules rouges, blancs et lymphocytes. C'est aussi le cas des cellules souches nerveuses, qui produisent les neurones.

Les cellules souches du sang, de la peau et de l'intestin fonctionnent en permanence, au cours de la vie, et permettent le renouvellement de l'ensemble des cellules. Ainsi, les cellules souches du sang et de la peau sont déjà utilisées avec succès pour des greffes de peau chez les grands brûlés et greffe de moelle osseuse chez les malades atteints de leucémie par exemple. Les cellules souches d'autres tissus (foie, cerveau, pancréas, rétine par exemple) ne s'activent que lorsque la nécessité d'une réparation se fait sentir.

Enfin, certaines cellules souches adultes se multiplient très efficacement en culture comme les cellules souches nerveuses ou épidermique.

**Les cellules souches recèlent donc un potentiel formidable, tant du point de vue de la connaissance profonde des mécanismes mis en jeu lors de la genèse d'un être humain que de la régénération d'organes endommagés.**

## II – LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES CELLULES SOUCHES AUJOURD’HUI

### **L’utilisation des cellules souches embryonnaires pose des problèmes éthiques.**

Dans certains pays comme la France, l’utilisation d’embryons humains, à des fins thérapeutiques, est interdite.

Le projet de révision des lois bioéthiques, initié au Sénat, conforte l'interdiction totale de tout travail sur l'embryon, comme c'est le cas depuis 1994.

Dans d’autres pays comme le Royaume Unis, la Suède ou la Finlande, les embryons surnuméraires, issus de fécondations in vitro, peuvent être utilisés, avec le consentement des parents, pour des recherches spécifiques sous le contrôle d’une haute autorité.

Les cellules embryonnaires peuvent être obtenues par « clonage thérapeutique » (technique appliquée à la création de Dolly). Il s’agirait d’utiliser des embryons « fabriqués » et non des embryons humains. Ce qui pose, là encore, des problèmes éthiques.

### **Les chercheurs ont donc concentré leurs espoirs sur les cellules souches adultes et ils leur découvrent chaque jour de nouveaux pouvoirs.**

#### **1/ Les cellules souches sont présentes dans de nombreux tissus et organes adultes.**

Jusqu’à très récemment on estimait qu’au cours des multiples divisions cellulaires depuis l’œuf original jusqu’à l’embryon puis le bébé, les cellules se spécialisaient.

Puis les chercheurs ont découvert que :

- L’organisme adulte comportait aussi des cellules souches ;
- Ces cellules souches étaient présentes dans infiniment plus de tissus et d’organes qu’on ne le pensait jusqu’alors.

Ainsi la présence de cellules souches adultes a été décelée avec certitude dans la moelle osseuse, le cerveau, le sang, les muscles, la peau, l’intestin, le foie, le pancréas, la rétine, les dents, dans le tissu adipeux et dans le cordon ombilical. Cette découverte est le fruit d’un vrai travail de « détective » par les chercheurs, car les cellules souches adultes ne sont présentes qu’en très petite quantité et sont donc très difficiles à déceler et à isoler.

#### **2/ Les cellules souches adultes, comme les cellules souches embryonnaires, ont une faculté de transformation.**

On a longtemps cru que les cellules souches adultes engendraient uniquement des cellules spécialisées correspondant au tissu auquel elles appartenaient, ce qui les distinguait fondamentalement des cellules souches embryonnaires.

Or, des études récentes tendent à prouver que les cellules souches adultes peuvent se différencier en cellules de tissus et d’organes autres que ceux auxquels elles appartiennent. **C’est ce que l’on appelle le phénomène de plasticité des cellules souches.** Mais les cellules souches adultes sont loin d’avoir le talent de métamorphose des cellules embryonnaires.

## **Les cellules souches pourraient devenir les « incontournables » de la thérapie cellulaire.**

La thérapie cellulaire consiste à échanger des cellules malades ou inexistantes contre des cellules saines. Représentant une source illimitée de tissus, les cellules souches pourraient bien devenir incontournables dans la thérapie cellulaire.

Depuis 1998, les travaux sur ces cellules souches se sont multipliés.

En 1999, des chercheurs américains et canadiens ont démontré que les cellules souches hématopoïétiques, spécialistes du sang, pouvaient donner naissance aux cellules du foie.

Depuis on a vu se transformer ces mêmes cellules en cellules musculaires, des cellules souches neurales en cellules sanguines ou encore des cellules souches musculaires en cellules osseuses.

### **1) Au cours des deux dernières années la recherche fondamentale a beaucoup progressé sur la connaissance des cellules souches adultes.**

Mais la prudence est de rigueur, car toutes les données proviennent de travaux réalisés chez l'animal et peu ont été reproduites chez l'homme.

#### **Les chercheurs ont prouvé l'extraordinaire plasticité des cellules souches chez l'animal :**

- La moelle osseuse de souris et de rat adulte contient des cellules capables de réparer le foie, le muscle, le système nerveux, le tissu sanguin et l'os.
- Les cellules souches nerveuses adultes de souris peuvent produire des neurones mais aussi des cellules musculaires et sans doute des cellules sanguines.
- Les cellules issues de muscles de souris produisent des cellules musculaires et aussi des cellules sanguines.

**En août 2000, des neurologues américains parviennent à démontrer la même plasticité chez des cellules souches humaines** en amenant des cellules souches de la moelle osseuse à se différencier en cellules nerveuses.

Il n'est donc pas exclu que l'on puisse, à partir d'un prélèvement de moelle osseuse adulte, démontrer qu'il est possible de traiter certaines pathologies touchant des organes comme le foie, le muscle et certaines maladies neurodégénératives.

### **2/ Mais les applications thérapeutiques des cellules souches adultes restent rares.**

Citons :

- Les greffes de cellules souches de la peau, cultivées en laboratoire, qui permettent de traiter les grands brûlés,
- Les greffes de la moelle osseuse chez les patients atteints de leucémie qui redonnent à l'organisme malade la possibilité de fabriquer "du sang neuf",
- Et plus récemment la première greffe de cellules souches musculaires réalisée en France chez une victime d'un infarctus.

### **3/ Plusieurs obstacles s'opposent encore à l'utilisation thérapeutique des cellules souches adultes :**

- Les cellules souches sont souvent très difficile d'accès (foie, cerveau, muscle, etc...)
- Elles existent en nombre infimes
- On ignore toujours comment s'effectue exactement leur développement
- On ne connaît pas les conditions permettant de les multiplier in vitro (exception faite des cellules souches nerveuses), etc

**Des observations récentes indiquent que des tissus d'accès faciles (la moelle osseuse par exemple) pourraient être un réservoir de cellules souches réparatrices de plusieurs tissus.**

En 2002 on a découvert que certaines cellules souches injectées, au lieu de se différencier, fusionnaient avec les cellules déjà présentes. Ce que l'on avait pris pour de la trans-différenciation ne serait finalement qu'un phénomène de fusion.

**4) En réussissant à multiplier les cellules souches du sang, une équipe de biologistes français vient de faire un grand pas en avant**

On sait que les cellules souches de la moelle osseuse, les cellules hématopoïétiques, sont faciles d'accès. Mais l'expérience a montré que le nombre de ces cellules souches, chez un donneur de moelle osseuses par exemple, est souvent insuffisant.

**Des scientifiques ont donc trouvé des moyens pour multiplier les cellules hématopoïétiques :**

- En utilisant des facteurs de croissance.  
Mais ceux-ci, le plus souvent, font perdre le caractère pluripotent des cellules souches.
- En transférant un gène, le HoxB4, au sein des cellules hématopoïétiques.  
Mais, pour des raisons éthiques, cette manipulation génétique ne peut pas être envisagée pour une recherche thérapeutique.

Le Professeur Alain Prochiantz et son équipe de l'Ecole Normale Supérieure ont découvert cette année un nouveau moyen pour multiplier les cellules souches du sang. Les résultats ont été publiés en novembre 2003 dans la revue Nature Médecine.

**« Nous avons réussi à introduire la protéine HoxB4 dans les cellules souches hémétopoïétiques sans modifier leur génome. Ce transfert a provoqué une multiplication – d'un facteur de 3 à 20 – du nombre des cellules souches qui ont conservé toute leur capacité de différenciation »** explique le Professeur Alain Prochiantz.

**Utilisée à des fins thérapeutiques, cette méthode, qui ne nécessite ni manipulation génétique ni facteurs de croissance, pourrait améliorer, par exemple, l'efficacité des greffes de la moelle osseuse.**

Cette découverte laisse aussi entrevoir de nouvelles utilisations des cellules souches du sang issues du cordon ombilical. Utilisations qui ne soulèvent pas les problèmes éthiques liés à celle des cellules souches embryonnaires.

**En conclusion, les scientifiques restent très optimistes :**

« Dans 3 à 5 ans, nous aurons élucidé les principales questions qui se posent sur le développement et le rejet des cellules souches. Deux problèmes fondamentaux dans la recherche sur les cellules souches», prévoit Marisa Jaconi de l'université de Genève.

### **III – LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES CELLULES SOUCHES SUR LES MALADIES DU CERVEAU ET DU SYSTEME NERVEUX : QUELLES POSSIBILITÉS ?**

Les neurones sont sujets à de nombreuses pathologies et dégénérescences qui risquent d'affecter une fraction croissante de la population vieillissante de notre continent.

La mort ou la destruction des neurones est au cœur des maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson ou encore la sclérose en plaque.

Heureusement, le cerveau fait partie de ces organes qui comporte des cellules souches adultes.

**Après le sang, le système nerveux pourrait être le grand bénéficiaire des technologies utilisant les cellules souches. Ce qui pourrait bien révolutionner le traitement des maladies neurologiques.**

Les progrès réalisés par la recherche dans le domaine neurologique au cours des dix dernières années vont au-delà de toutes les espérances :

« Pour tous ceux qui sont atteints d'une maladie neurologique, ou victime d'accidents cérébraux, lors desquels meurent des neurones, les possibilités thérapeutiques potentiellement offertes par les cellules souches devraient pouvoir être testées et mises en œuvre dans un avenir relativement proche » peut-on lire en introduction du rapport sur les progrès récents de la recherche sur le cerveau 2002.

Le monde scientifique est optimiste, mais reste prudent.

**De nombreux travaux ont démontré l'extraordinaire plasticité du cerveau et sa capacité remarquable de régénération**

**1) Des chercheurs australiens découvrent, en août 2001, que le cerveau possède la capacité de produire lui-même de nouveaux neurones grâce à ses cellules souches.**

Ils ont en effet réussi à isoler dans le cerveau de souris les cellules souches adultes qui peuvent produire de nouvelles cellules nerveuses.

Cette découverte ouvre la perspective de restaurer, sans transplantation de cellules externes, les fonctions cérébrales de personnes victimes de lésions du cerveau causées par des maladies neurodégénératives. Elle démontre que des cellules souches adultes de souris ont la capacité de se transformer en différents tissus tout comme les cellules souche embryonnaires.

**2) Au Québec l'équipe de l'Institut Neurologique de Montréal, constate que les cellules souches de la peau, programmées pour générer des cellules souches cutanées exclusivement, peuvent être transformées afin de donner naissance à des cellules musculaires ou à des neurones.**

Les chercheurs ont isolé des cellules souches du derme de souris adulte. Mises en culture puis au contact de facteurs de croissance, elles se sont multipliées et ont donné naissance à différentes sortes de cellules notamment des neurones. Une prochaine étape : implanter ces cellules souches de la peau dans le cerveau de la souris et observer si elles prolifèrent et remplacent les cellules lésées. Comme les cellules greffées sur la souris lui appartiennent, le risque de rejet serait moindre.

**3) Une équipe de chercheurs anglo-américains a ramené à la vie des neurones de souris détruits par la maladie d'Alzheimer** en injectant des facteurs de croissance du tissu nerveux directement dans le cerveau de la souris. Les neurones ont été réparés et leur nombre a été restauré.

## De rares expérimentations chez l'homme

Depuis une dizaine d'années, des greffes de neurones fœtaux ont été à l'essai chez des malades atteints de Parkinson et plus récemment chez des patients atteints de la chorée de Huntington avec des résultats plutôt encourageants.

### **1) Des malades souffrant de la maladie de Parkinson a priori incurable, ont été traités en Suède au moyen de greffes des cellules nerveuses provenant de fœtus.**

Malgré quelques échecs, des progrès notables ont été observés chez les malades. Étant donné l'extension importante de la maladie et les problèmes éthiques soulevés par l'utilisation de tissus prélevés sur des fœtus avortés, des projets sont en cours pour tenter de créer des lignées cellulaires pouvant être cultivées à l'échelle industrielle.

### **2) En France, une greffe de neurones fœtaux a amélioré l'activité cérébrale de 3 malades atteints par la chorée de Huntington,**

La chorée de Huntington est une maladie qui se traduit par une dégénérescence de certains neurones, entraînant démence, mouvements involontaires, problèmes de mémoire, d'attention ou de langage.

« Sur 5 patients greffés, 3 semblent avoir bénéficié du traitement. Ils peuvent à nouveau faire du vélo, bricoler, nager et même travailler » constate le Professeur Marc Peschanski, membre de l'INSERM et auteur de cette greffe en France.

« Ces résultats apparaissent comme un espoir de traitement, mais il faut rester prudent » relativise Marc Peschanski qui précise que la greffe s'est faite dans le cadre d'une expérimentation et non d'un traitement.

## **Les perspectives sont importantes, mais il reste de nombreuses incertitudes, et l'extension de l'application au champ thérapeutique prendra encore du temps**

« Contrôler le développement des cellules souches, les diriger vers les régions voulues du cerveau et les amener à établir les connexions que l'on souhaite sont autant de questions sur lesquelles travaille actuellement la recherche" souligne le rapport 2002 sur les progrès récents de la recherche sur le cerveau.

- Comment les cellules que l'on apporte vont trouver leur cible ?
- Comment vont-elles s'insérer ?
- Comment vont-elle proliférer dans une assemblée de cellules déjà présentes ?

Il s'agit pour les chercheurs de répondre à ces 3 questions essentielles avant d'envisager des possibilités thérapeutiques.

## **IV - LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES CELLULES SOUCHES SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

« Il faut poursuivre et optimiser la stratégie expérimentale, dont les résultats sont fascinants, mais il est encore trop tôt pour d'éventuelles applications thérapeutiques chez l'homme » c'est l'avis de Catherine Lubetzki, spécialiste de la sclérose en plaques à la clinique de neurosciences de la Pitié Salpêtrière à Paris.

**La sclérose en plaque (SEP) est une maladie du système nerveux central. Son origine reste inconnue et l'on ne sait pas encore la guérir.**

**1/ La SEP se caractérise par une dégénérescence des gaines de myéline qui entourent les fibres nerveuses (axones).** La myéline est une substance isolante, un peu comme la gaine d'un fil électrique, elle protège les neurones et permet la transmission rapide de l'influx nerveux. La perte de myéline rend la transmission des messages de plus en plus difficile. Les neurones qui ne sont plus protégés dégèrent et finissent par mourir. Ces lésions forment des plaques qui, selon les zones touchées, causent les différents symptômes.

**2/ Les symptômes les plus courants sont des troubles de la vision, des tremblements, des faiblesses des membres, des fourmillements et des douleurs, des difficultés d'élocution.**

**3/ La maladie semble évoluer en deux phases :**

**Une phase inflammatoire** en forme de poussées avec des symptômes qui apparaissent rapidement puis disparaissent en totalité ou en partie. Elles peuvent se reproduire à plus ou moins brève échéance.

**Une phase neurodégénérative** qui peut entraîner l'altération permanente des fonctions motrices, sensibles et sensorielles.

4/ Les causes de cette affection restent inconnues. Il pourrait s'agir d'une maladie virale ou auto-immune c'est-à-dire que l'organisme détruit lui-même ses gaines de myéline en dirigeant contre elles des globules blancs.

**5/ Cette maladie touche en majorité les femmes et les adultes jeunes.** L'étude des âges montre que le début clinique se situe entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas. En 2000, en Europe occidentale, 1 habitant sur 1.000 est atteint de SEP. En France, plus de 60.000 personnes sont touchées.

**L'efficacité des traitements actuels est partielle et n'est valable que dans certaines formes de la maladie.**

**Certains médicaments diminuent la fréquence des poussées inflammatoires et ralentissent l'évolution de la maladie.**

La cortisone ne sert qu'au traitement des poussées, mais elle n'a aucune influence à long terme sur l'évolution de la maladie.

Les traitements immunomodulateurs (interféron bêta) visent à gérer les excès du système immunitaire face à l'attaque lymphocytaire. Ils réduisent la fréquence des poussées d'environ un tiers après deux ans de traitement.

Les traitements immunosuppresseurs (comme les traitements chimiothérapeutiques, il empêche la multiplication des cellules) sont utilisés dans certaines formes très inflammatoires de la maladie.

## **On attend beaucoup des éventuelles applications thérapeutiques des cellules souches sur la sclérose en plaque**

**Les particularités de la sclérose en plaque rendent le traitement par cellules souches plus complexe que pour d'autres maladies neurodégénératives.** La greffe de cellules souches serait susceptible de favoriser la réparation de la gaine de myéline en remplaçant les cellules myélinisantes.

Dans cette perspective, de nombreuses expérimentations sont en cours, chez l'animal. Ces travaux sont notamment concentrés sur le moyen de juguler le processus inflammatoire en amont avant de réparer les dégâts tissulaires par greffes de cellules souches.

En tant que maladie inflammatoire, la SEP se caractérise par des lésions multiples et disséminées dans le cerveau (contrairement à la maladie de Parkinson ou de Huntington qui entraînent une lésion unique). Le problème consiste donc à envisager de greffer des cellules souches sur toutes les lésions.

### **Des modèles expérimentaux ont montré que l'on arrive à réparer un certain nombre de lésions avec des cellules souches.**

Récemment, une équipe de chercheurs italiens a greffé des cellules souches neurales sur des souris dans un modèle expérimental de sclérose en plaques : l'Encéphalite Allergique Expérimentale. Les résultats de cette expérimentation sont plutôt encourageants : une importante rémyélinisation et une amélioration clinique ont été constatées.

### **À l'université de Yale aux Etats-Unis, des chercheurs sont passés à l'expérimentation humaine chez 3 patientes atteintes d'une forme sévère de sclérose en plaque avec de multiples lésions.**

Les cellules de Schwann sont des cellules adultes différenciées, mais le principe est le même. Des expériences cliniques ont montré l'effet « remyélinisant » des cellules de Schwann chez la souris et le singe... qu'en est-il chez l'homme ?

Des chercheurs de l'Université de Yale ont tenté l'expérience chez trois patientes atteintes de sclérose en plaque. Des cellules de Schwann prélevées dans les nerfs de leurs jambes ont été greffées dans leur cerveau.

Six mois plus tard, les chirurgiens ont refait une biopsie cérébrale pour constater l'évolution de la greffe. Les résultats n'ont pas été encore publiés officiellement, mais ils ont été annoncés lors du dernier congrès européen sur la sclérose en plaques et s'avèrent décevants : les gaines de myéline ne se sont apparemment pas reformées.

« Si l'expérience de Yale est assez décevante, elle ne doit pas ruiner la perspective thérapeutique qu'offre les cellules souches. Elle montre juste que le passage de l'expérimentation animale à l'expérimentation humaine est encore prématurée » souligne Catherine Lubetzki.

Avant que les cellules souches ne deviennent d'extraordinaires « cellules médicaments », les chercheurs ont encore beaucoup de travail devant leur microscope...

**Aucun chercheur ne se hasarde à donner une date pour les possibles applications thérapeutiques issues des travaux sur les cellules souches, en particulier dans le domaine des maladies neurologiques.**

\*\*\*