

ÉDITION SPÉCIALE LES CELLULES SOUCHES



John De Vos

→ LA MÉDECINE régénérative

JOHN DE VOS - Responsable de l'Unité de Thérapie Cellulaire - Département Biothérapies
Pôle Biologie-Pathologie - Hôpital Saint-Eloi - CHU de Montpellier

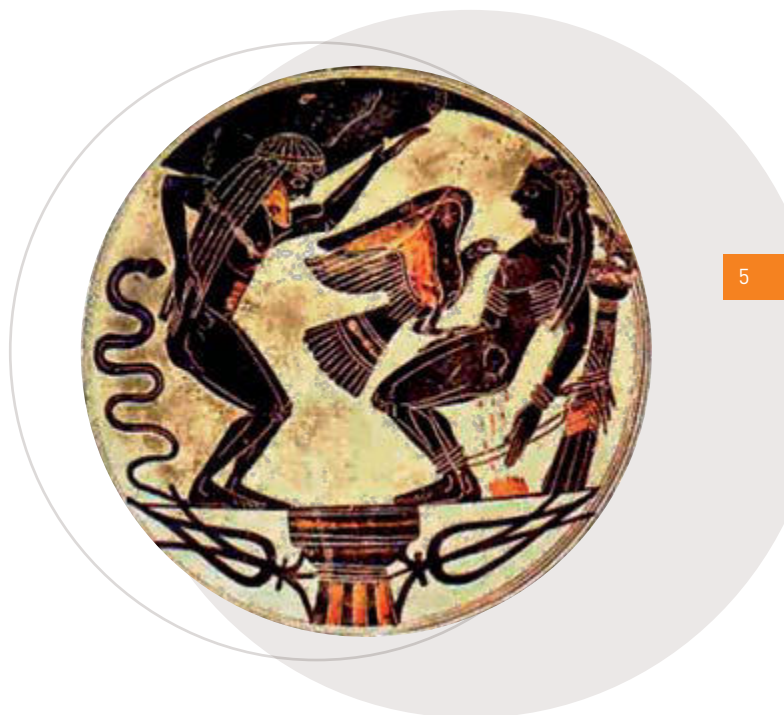
On peut voir le corps humain comme une construction sophistiquée dont les briques sont les cellules. Notre corps compte plus de 10 000 000 000 000 de cellules (dix mille milliards), qui sont réparties dans nos différents organes et qui fonctionnent en parfaite symbiose (sans que nous nous en rendions compte quand tout va bien !).

Mais si vient la maladie, ou tout simplement l'âge, et que les cellules qui assurent la fonction d'un organe viennent à disparaître, par exemple les cardiomyocytes (cellules cardiaques) dans le cœur après un infarctus du myocarde, le corps dans son entier est menacé. Ces pathologies où la disparition des cellules est responsable de la maladie peuvent être regroupées sous le nom générique de « maladies dégénératives ». Celles-ci sont nombreuses, souvent chroniques, et constituent donc un problème majeur de santé publique.

Malgré les progrès considérables de la médecine, les maladies dégénératives restent le plus souvent dans une impasse thérapeutique. Tous les organes sont concernés, et on peut citer en exemple, après l'infarctus du myocarde dont nous avons parlé ci-dessus, la maladie de Parkinson, le diabète, l'arthrose, la cirrhose hépatique, etc. et bien entendu l'insuffisance rénale.

Les solutions thérapeutiques sont aujourd'hui essentiellement symptomatiques : lutter contre les troubles du rythme cardiaque après un infarctus, effectuer des injections d'insuline dans le diabète ou traiter par dialyse dans l'insuffisance rénale. Seule la transplantation d'organe permet à ce jour de guérir ces maladies dégénératives, mais l'on connaît les limites de cette approche, notamment à cause du manque d'organes disponibles pour la transplantation et des contraintes du traitement immunosuppresseur. Mais d'autres pistes thérapeutiques apparaissent, et en particulier la médecine régénérative.

Représentation du mythe de Prométhée sur un vase ancien



5

→ Prométhée et la médecine régénérative

Pour avoir donné le feu aux hommes, le titan Prométhée est condamné par Zeus à être enchaîné sur le mont Caucase où un aigle lui ronge le foie toute la journée. La nuit son foie se régénère, c'est en cela que Prométhée est le symbole de la médecine régénérative. Cela laisse supposer que les anciens grecs avaient découvert que le foie est un organe humain qui peut se régénérer en cas de besoin.

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

La médecine régénérative vise à régénérer un tissu endommagé par la maladie ou la vieillesse en remplaçant les cellules qui ne fonctionnent plus, ou qui ont disparues. Deux stratégies peuvent être envisagées. La première est de stimuler les cellules résiduelles de l'organe endommagé pour qu'elles contribuent directement à la réparation. Cette stimulation pourrait être de nature médicamenteuse ou génétique. Dans certaines maladies de la moelle osseuse (l'organe qui fabrique les globules du sang), si celle-ci fonctionne de manière insuffisante, il existe aujourd'hui des médicaments que l'on peut administrer au patient par voie veineuse et qui entraînent une stimulation de la fabrication des globules blancs (G-CSF). C'est un début dans cette voie thérapeutique nouvelle, mais cette stratégie est clairement encore très limitée, ne serait-ce que parce que l'effet du médicament ne dure pas et nécessite des injections régulières : le tissu défaillant est stimulé, mais pas définitivement réparé. La deuxième stratégie de médecine régénérative est l'injection dans l'organe malade de nouvelles cellules, en bonne santé, pour réparer l'organe (le « régénérer »). Il s'agit de la médecine régénérative par thérapie cellulaire, stratégie dans laquelle les cellules sont utilisées comme un médicament sophistiqué pour réparer définitivement un organe. C'est une piste particulièrement prometteuse, qui fait volontiers appel aux cellules souches (voir l'article consacré aux cellules souches) et qui a déjà fait la démonstration de sa faisabilité pour un certain nombre d'organes, ainsi que nous allons le voir dans le chapitre suivant.

OÙ EN SOMMES-NOUS ?

Grefe dite de « moelle osseuse ». Lorsque la moelle osseuse ne fonctionne plus, la vie du patient est menacée à brève échéance en raison d'infections graves, d'une anémie profonde et de saignements incontrôlés. Ceci peut s'observer dans de rares maladies où la moelle dégénère (« aplasies médullaires ») ou dans le cas plus fréquent de l'utilisation à très forte dose de produits de chimiothérapie et de radiothérapie dans le traitement de cancers du sang, notamment les leucémies aiguës. Depuis les années 70 il est possible de régénérer la moelle osseuse par l'injection intraveineuse de cellules souches sanguines (les cellules souches hématopoïétiques). Ces cellules souches, prélevées dans la moelle osseuse chez des donneurs volontaires compatibles ou dans le sang par une procédure particulière appelée apherèse, migrent après injection dans la moelle osseuse et la régénèrent

intégralement. Cette procédure est appelée allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ou « greffe de moelle osseuse » dans le langage courant. C'est le premier exemple de médecine régénérative utilisant des cellules souches. Cette technique est utilisée en routine clinique dans les services spécialisés d'hématologie (1500 greffes en 2009 en France).

Grefe de peau. Pour les grands brûlés, il est possible de produire en dehors de l'organisme (on dit « in vitro ») une peau qui, greffée au malade, permet de restaurer une barrière épithéliale essentielle pour la survie du patient. Un petit fragment de peau saine de quelques centimètres carrés est cultivé pendant plusieurs semaines à grande échelle en présence de milieux de culture et de facteurs de croissance pour générer plusieurs dizaines de cm² de peau. Mais la peau régénérée est d'une grande fragilité. Cette réparation reste donc encore insatisfaisante et nécessite des efforts de recherche pour être améliorée.

Grefe de cartilage. Il est possible de réparer des lésions localisées du cartilage chez les grands sportifs. Cette approche consiste à mettre en culture in vitro des cellules de cartilage sain, pendant une à deux semaines. Au terme de cette phase de culture, les cellules cartilagineuses se sont multipliées. Elles sont alors greffées pour reconstituer la matrice cartilagineuse du patient. Malheureusement, les protocoles actuels ne s'appliquent pas à la réparation de la lésion la plus commune du cartilage qu'est l'arthrose. L'arthrose pose en effet le problème d'une atteinte sur une vaste surface – il faut que la réparation puisse respecter parfaitement la forme des surfaces articulaires – et de l'altération de l'os sous-jacent, altération qui pourrait expliquer la souffrance du cartilage sus-jacent et qui n'est pas traitée par l'approche détaillée ici.

Ces trois exemples montrent que le concept de médecine régénérative est applicable à des maladies humaines. Mais les exemples de la peau et du cartilage montrent clairement que la route est encore longue pour aboutir à un organe régénéré à neuf et pour pouvoir s'appliquer aux pathologies dégénératives de tous les organes. De très nombreux essais cliniques sont en cours dans le monde entier, faisant intervenir des cellules souches ou d'autres types cellulaires, pour réparer des pathologies aussi variées que l'infarctus du myocarde, la maladie de Parkinson, les maladies dégénératives de la rétine, etc. Seule l'issue de ces essais cliniques pourra

conclure à l'éventuelle pertinence de certaines de ces nouvelles stratégies de thérapie cellulaire.

APPLICATIONS POSSIBLES AUX MALADIES GÉNÉTIQUES

Le traitement des maladies génétiques pose une double difficulté : il faut réparer le patrimoine génétique du patient (« thérapie génique »), à tout le moins dans l'organe atteint par la maladie génétique, mais de surcroît il faut obtenir cette réparation dans une majorité de cellules de l'organe pour espérer que la réparation se traduise par une amélioration des signes cliniques. Une approche thérapeutique fait intervenir à la fois thérapie génique et thérapie cellulaire. Cette approche a été utilisée avec succès dans des déficits profonds du système immunitaire de l'enfant d'origine génétique, les « bébés-bulles » ainsi nommés car, du fait de la défaillance de leur système immunitaire, ces enfants sont condamnés à vivre dans une « bulle » stérile à l'abri du monde extérieur et de ses virus et bactéries. Le traitement consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques et à les modifier génétiquement en laboratoire pour corriger la mutation génétique responsable du déficit immunitaire. Les cellules souches hématopoïétiques ainsi réparées sont réinjectées à l'enfant, et les cellules réparées se mettent à fabriquer des globules blancs normaux capables de les protéger contre les infections. Ces enfants ont été définitivement guéris et sont sortis de leur bulle, ont pu rejoindre le domicile familial et débiter une scolarité normale ! Cette méthode, qui a été appliquée avec succès à la moelle osseuse, pourrait s'appliquer à d'autres organes.

QUELLES PERSPECTIVES POUR LE REIN ?

Le rein est un organe à l'architecture très complexe, faisant intervenir un compartiment sanguin sous pression et un compartiment urinaire et des échanges complexes entre ces deux compartiments, sous forme de filtration de l'urine puis d'une réabsorption massive de l'eau et des sels minéraux. Au premier regard, ce n'est pas un organe pour lequel la thérapie cellulaire paraît appropriée : comment des cellules injectées dans cet organe pourraient-elles construire ce subtil agencement qui a été mis en place pendant les tous premiers mois du développement fœtal ? Un optimisme prudent est cependant permis. Il a en effet été rapporté dans la littérature médicale des exemples de régénération d'un rein partiellement lésé. Ces observations, qui ne s'appliquent pas à un rein en état d'insuffisance rénale terminale mais à des

lésions incomplètes, sont la preuve qu'il existe des mécanismes physiologiques de réparation du rein, notamment de la zone profonde (médullaire) du rein. Les glomérules ne peuvent malheureusement pas se régénérer. Cependant, dans des modèles d'animaux moins développés comme le poisson, des phénomènes de régénération plus poussés (« néonéphrogénèse ») sont bien connus et laissent ouvert l'espoir que l'on puisse retrouver ces propriétés primitives de régénération pour traiter les pathologies dégénératives rénales chez l'homme, notamment par des méthodes de thérapie cellulaire. Ce sujet de recherche est encore très peu développé. Le développement récent des cellules souches embryonnaires humaines et des cellules reprogrammées (« iPS ») (voir l'article sur les cellules souches) permet pour la première fois d'envisager de modéliser le développement normal du tissu rénal in vitro et de produire des cellules qui pourraient être capables de contribuer à la régénération du rein.

CONCLUSION

Après la chirurgie et l'hygiène au XIX^{ème} siècle, les médicaments au XX^{ème} siècle, la médecine régénérative pourrait être la nouvelle révolution médicale du XXI^{ème} siècle. Les exemples de médecine régénérative déjà existants et cités ci-dessus prouvent la faisabilité de cette approche. Il existe d'ailleurs de nombreux exemples de maladies développées par des animaux de laboratoire, qui sont semblables aux maladies humaines et que l'on a pu soigner grâce à des approches de médecine régénérative : maladie de Parkinson, diabète, infarctus du myocarde, myopathies, etc. Mais il est essentiel de garder à l'esprit que le temps qui sépare un nouveau concept de traitement médical (par exemple régénérer les cellules d'un rein endommagé par injection de nouvelles cellules « réparatrices ») et son application en routine à des patients peut être très long, jusqu'à requérir parfois plusieurs dizaines d'années. Les pistes que nous venons d'évoquer sont donc de réels espoirs mais qui demanderont un effort de recherche considérable. ■

Pour plus d'information sur la Médecine régénérative, les thérapies cellulaires et géniques, les cellules souches, nous vous invitons à lire le dossier « Biothérapies : les thérapies cellulaires et géniques » rédigé par les Pr. B. Klein et J. De Vos :
→ <http://minilien.fr/a0m4r5>
→ <http://minilien.fr/a0m4r6>