

LES PIONNIERS DES CELLULES DE JOUVENCE

Loin d'être à la traîne, nos grands chercheurs sont à la pointe des thérapies régénératrices. Maladies cardio-vasculaires, auto-immunes, diabète, Parkinson... tous les espoirs sont permis

PAR SOPHIE DES DÉSERTS

« *Pays d'arriérés!* » disent certains patients quand ils apprennent que les banques privées de sang de cordon ombilical sont interdites en France. Le professeur Jérôme Larghero, responsable du département de biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis, reçoit régulièrement les plaintes de futurs parents qui aimeraient, à la naissance de leur enfant, conserver le liquide ombilical rempli de cellules souches miraculeuses. Pour l'avenir, plaident-ils, en cas d'accident ou de maladie. Ils ont entendu dire qu'avec ces cellules congelées on pourrait bientôt guérir un cancer, fabriquer un foie, un rein, peut-être même un cerveau ou un cœur... Une assurance-vie en somme, couramment proposée aux Etats-Unis, en Asie, et aussi chez certains de nos voisins européens pour 2000 à 3000 euros. Dans certaines maternités parisiennes, des commerciaux démarchent discrètement les femmes enceintes pour promouvoir des banques de sang de cordon en Suisse ou en Belgique. Si l'enfant est déjà né, d'autres cliniques proposent de conserver, à partir d'une dent de lait ou de sagesse, les précieuses cellules souches de la pulpe dentaire. Plus rien n'étonne Jérôme Larghero, même s'il est attristé que l'« *on vende aux gens de l'espoir basé sur des promesses de thérapies qui n'ont pas fait leurs preuves. D'autant que l'efficacité de ces cellules après trente ou quarante ans de congélation n'est pas démontrée...* »

La France tente de préserver l'idéal d'une médecine pour tous en repoussant les gourous des biotechs qui vendent, à prix d'or, d'hypothétiques remèdes contre la sénescence. En quinze ans de recherches – faut-il le rappeler –, personne n'a encore réussi à recréer un organe humain. La grande



Le professeur Jérôme Larghero, pionnier dans la greffe de sang placentaire, à l'hôpital Saint-Louis.

course aux thérapies régénératrices progresse pourtant, et la France n'est pas en reste. Certes, les Etats-Unis, la Chine, le Japon et même le Royaume-Uni, dotés de budgets de recherche considérables, sont devant. Nos lois bioéthiques, qui ont longtemps prohibé les expérimentations sur l'embryon (avant de les autoriser en 2004 par un régime de dérogations), ont plombé la recherche. Mais, selon Marc Peschanski, directeur scientifique de l'I-Stem au Genopole d'Evry, « *ce retard est en partie comblé, grâce au Téléthon et à la collaboration unique entre l'université et l'hôpital* ».

Dans certains domaines, la thérapie cellulaire a depuis longtemps fait ses preuves. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (celles qui donnent naissance aux globules rouges, blancs et aux plaquettes) permet de soigner des maladies du sang. On sait aussi fabriquer de la peau pour les grands brûlés. « *On prélève quelques centimètres carrés de peau saine, les cellules souches sont mises en culture sur une fine couche de fibroblaste humain*, explique Odile

Damour, responsable du laboratoire des substituts cutanés au CHU de Lyon. *Après trois semaines, on obtient autant de tissu que l'on veut pour greffer les patients.* » Cette nouvelle peau dénuée de poils, de glandes sébacées, de pigments est fragile mais elle permet de retrouver une apparence acceptable.

Bien d'autres spécialités s'essayaient désormais à la thérapie cellulaire. « *C'est la ruée vers l'or* », dit Jérôme Larghero, d'autant que les obstacles éthiques liés à l'utilisation de cellules souches embryonnaires pourraient être levés, puisque les iPS (*induced pluripotent stem cells*, « *cellules pluripotentes induites* ») découvertes par Yamanaka, ces fameuses cellules régénératrices, peuvent être fabriquées à partir d'un simple bout de peau ou de muscle (*voir p. 60*)... Leur confection est un jeu d'enfant, paraît-il, un peu comme si l'on appuyait sur une touche « *reset* » pour remonter le temps. Une équipe de Montpellier est même parvenue à reprogrammer des cellules centenaires en iPS capables de recréer un poumon, des neurones, des spermatozoïdes... Luc Douay, chef du service d'hématologie de l'université Pierre-et-Marie-Curie, a réussi, lui, à fabriquer des globules rouges à partir d'iPS. Il rêve de pouvoir produire, un jour, assez de sang artificiel pour se passer des donateurs. Les chercheurs explorent aussi les bénéfices éventuels des cellules souches mésenchymateuses, très faciles à prélever dans la moelle osseuse ou dans la graisse, et capables de reconstituer, à terme, du cartilage, de l'os ou du muscle.

Le champ des possibles est infini, et les équipes françaises font des découvertes inouïes. Ainsi, la biologiste de l'Inserm Brigitte Oteniente a remplacé chez la souris des neurones détruits au cours d'un AVC par des

cellules neuronales dérivées d'iPS injectées sur les lésions cérébrales: « Ces cellules s'intègrent dans le tissu et reconstruisent le circuit qui commande la motricité », explique-t-elle. A Saint-Louis, le professeur Daniel Aberdam a récemment réussi, à partir de quelques cheveux humains, à reprogrammer in vitro des cellules permettant de fabriquer de la cornée. A l'université Paris-V, Anne Poliard est parvenue à recréer une dent, à partir de cellules souches embryonnaires de souris: « On peut imaginer à l'avenir reconstituer des dents humaines, même si d'ici là la route est longue. »

De la recherche sur des rongeurs aux essais sur les patients, il y a évidemment un monde, en raison des subtilités du corps humain et de la complexité de ces prodigieuses cellules souches. Le professeur Fabrice Chrétien, de l'Institut Pasteur, a découvert qu'elles étaient encore vivantes dix-sept jours après la mort d'un organisme, en effectuant des prélèvements sur des patients défunts. Ses travaux, publiés dans « Nature », ont permis de comprendre que même dans un milieu hostile, sans oxygène, sans nutriments, ces cellules résistaient. « Elles se mettent alors dans un

état de dormance, décrypte le biologiste. Ce qui nous permet de chercher le meilleur moyen de les conserver. » Car, dès qu'on prélève un bout de tissu, les cellules souches s'activent immédiatement... Tout l'enjeu est de préserver leur capacité régénératrice, de maîtriser le processus de différenciation, afin qu'elles ne se multiplient pas sans contrôle et n'évoluent en cancer. Un risque important inhérent à toute cellule manipulée, qui explique les réticences à injecter les iPS chez l'homme. La toute première expérimentation vient juste de démarrer au Japon, sur l'œil, pour soigner la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA.

En attendant, des essais cliniques français ouvrent déjà des perspectives pour les malades. En 2000, Philippe Menasché, professeur à l'Hôpital européen Georges-Pompidou, a réalisé, sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque, la première greffe mondiale de cellules musculaires adultes. Il s'apprête à démarrer, avec l'équipe de Jérôme Larghero, un nouvel essai avec des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires. Finalement, pas de révolution comme l'espérait le chirurgien quand il a débuté ses recherches « la fleur au fusil, avec

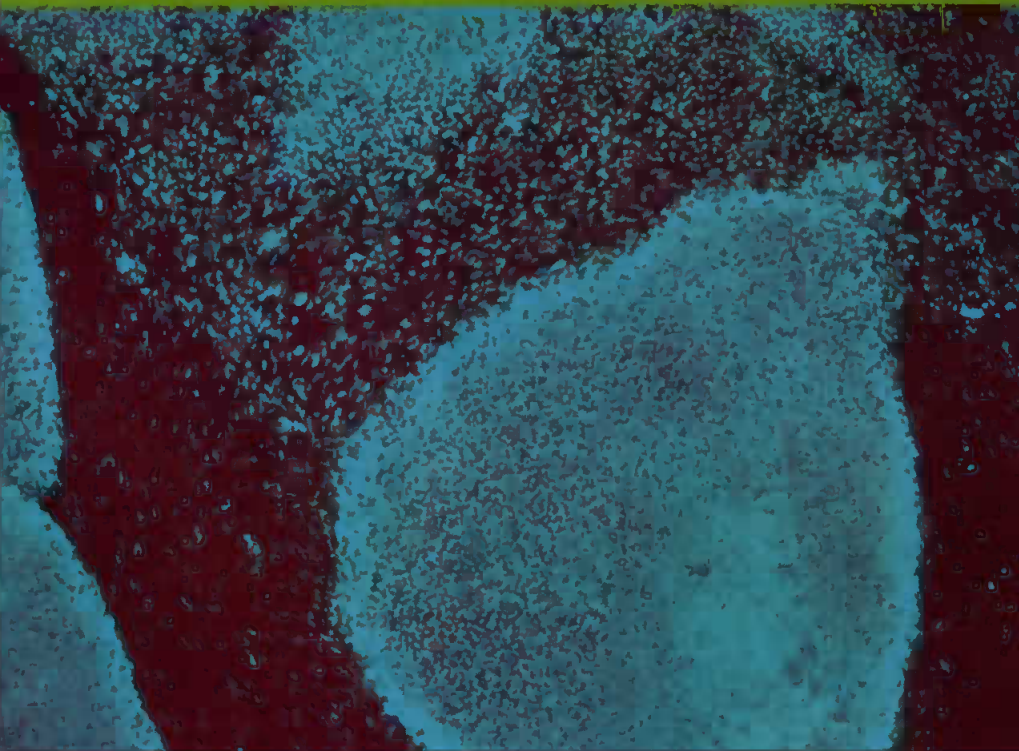
“On peut imaginer à l'avenir reconstituer des dents humaines, même si d'ici là la route est longue.”

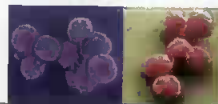
l'espoir de régénérer du tissu cardiaque ». Les cellules injectées dans le cœur après un infarctus disparaissent rapidement. Mais, par un « effet paracrine », elles sécrètent des substances qui « stimulent les voies de réparation et de cicatrisation naturelles ». Philippe Menasché et son équipe travaillent actuellement à la mise au point de patchs ou de micro-réservoirs remplis de ces substances protectrices, que les chirurgiens utiliseraient durant les opérations de revascularisation du cœur ou des jambes.

José-Alain Sahel aussi fait partie de ces médecins-chercheurs que le monde nous envie. Rien qu'en 2013 son Institut de la Vision a levé 70 millions d'euros. Parmi les financeurs, les NIH (National Institutes of Health) et quelques milliardaires américains qui misent sur ce talentueux et discret ophtalmologue pour soigner ceux qui ne voient plus. Création d'une rétine artificielle, travaux pionniers en optogénétique, en thérapie génique sur la DMLA notamment, il doit débiter en 2015 un essai de thérapie cellulaire sur la rétine. A l'hôpital Henri-Mondor, Stéphane Palfi s'apprête à publier une étude qui va faire du bruit. Depuis 2008, ce neurochirurgien a greffé quinze patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Parkinson avec des cellules souches neuronales introduites dans le striatum, une partie du cerveau située sous le cortex. Il vise à produire une sécrétion continue de dopamine, ce neurotransmetteur dont l'absence entraîne des tremblements et des raideurs. Les résultats s'annoncent « encourageants », même s'il faudra du recul avant que ce traitement soit généralisable.

A Lille, François Pattou, lui, a déjà changé la vie d'une quarantaine de patients atteints d'un lourd diabète de type 1, en leur greffant des îlots de Langerhans (ces minuscules cellules qui fabriquent l'insuline) prélevés sur des pancréas de donneurs. L'opération est réservée à peu de malades, compte tenu de la difficulté à trouver des greffons et de l'obligation de prendre un traitement immunosuppresseur à vie. Le professeur espère que ses travaux sur les cellules souches embryonnaires permettront bientôt de produire artificiellement des îlots de Langerhans, afin de soigner plus de gens. La thérapie cellulaire est particulièrement prometteuse

Culture de cellules souches iPS (« cellules pluripotentes induites »).





SCIENCE-FICTION

LA FABRIQUE DES SENTIMENTS



Le professeur José-Alain Sahel, directeur scientifique de l'Institut de la Vision.

pour le diabète, tout comme pour les maladies auto-immunes, l'incontinence et l'arthrose, pour lesquelles d'autres essais sont en cours.

Ils sont malheureusement limités, en raison de leur prix : il faut déboursier près de 100 000 euros afin d'obtenir une lignée de cellules souches pour des essais sur l'homme... Les traitements, individuels ou collectifs, coûteront cher : 19 000 euros déjà pour le ChondroCelect, le premier médicament autorisé de thérapie cellulaire contre l'arthrose, produit en Belgique, et non remboursé par la Sécu. La France tente d'exister dans cette nouvelle pharmacopée, encore délaissée – hors cancérologie – par les grands labos. Dans le cadre du plan sur les biotechnologies médicales lancé par Arnaud Montebourg, environ 120 millions d'euros ont été débloqués pour la thérapie cellulaire. Ainsi a été créée, sur des fonds 100% publics, l'entreprise Cell for Cure missionnée pour « transformer les découvertes de la recherche française en innovations industrielles ». Plusieurs médicaments de thérapie cellulaire sont en développement en médecine cardio-vasculaire, dans le domaine de la réparation osseuse, l'incontinence anale et le traitement du mélanome. Pour un « pays d'arrière », la France ne se défend pas si mal. ■

Aux immortels, la fiction reconnaissante. Ils étaient inoxydables, ils sont désormais incontournables ; dans les livres, la BD, au cinéma ou sur le petit écran. Arte a fait sensation récemment en diffusant « Real Humans : 100% humain », une série suédoise où des androïdes appelés « hubots » (contraction de *human robots*) finissent par éprouver des sentiments. Alliance de la perfection physique et de la sensibilité, ces hybrides sont-ils l'avenir de l'humanité ? La question est récurrente. Dans le film culte « Blade Runner » de Ridley Scott, inspiré de « Les androïdes rêvent-ils de moutons électriques ? », la nouvelle légendaire de Philip K. Dick, les androïdes, baptisés « répliquants », ont été conçus à partir de l'ADN humain. Promesse d'éternité, ils sont le prolongement artificiel de l'homme.

Voués aux servitudes, ces sous-êtres finissent par ressembler tellement à leur créateur qu'ils en deviennent une menace. Car dans la fiction l'homme ou la femme du futur est bionique, plastique, synthétique... mais finit quasi

invariablement par acquérir la conscience, voire une âme. Qu'il soit une machine, simple assemblage électronique, comme dans « Alien », « I, Robot » ou « A.I. Intelligence artificielle » de Spielberg, un clone ou un fruit de notre ADN trafiqué, comme dans « Oblivion », « Bienvenue à Gattaca » ou « The Island », l'être du futur aimera, pleurera, fera l'amour, éprouvera culpabilité, colère, compassion. Bref, il sera profondément humain. Mieux, humaniste.

Ce volet sentimental est la face lumineuse d'un scénario d'anticipation qui compile toutes nos angoisses. Il ne se passe plus une semaine sans qu'un livre ou un film n'évoque notre avenir, dans un monde coupé en deux. D'un côté, une poignée de nantis qui utilisent la science et la technologie pour dominer le monde, et dépendent leur fortune pour acquérir l'immortalité, à l'image du multimilliardaire de « Prometheus » de Ridley Scott (un sosie des patrons de Google ?). De l'autre, les simples mortels, SDF, esclaves.

Dans le récent « Elysium », l'avenir est radieux quand on est riche, la maladie n'existe plus et les tâches ménagères sont confiées à des robots domestiques. Le corps humain est infatigable grâce aux prothèses high-tech, et le cerveau, enrichi d'une carte à puce, offre, lui, des capacités sans limites. Les riches sont retranchés dans une station spatiale et l'ascension sociale consiste à rejoindre cette élite. Comme toutes les œuvres récentes d'anticipation, « Elysium » relaie la grande angoisse moderne : l'anéantissement du plus faible par la biotechnologie. Dans le film « Time Out », la durée de vie s'achète. Les hommes téléchargent des heures d'existence, via une sorte de clé USB. Au milieu de cette grande lutte sociale se débattent des héros robotisés ou génétiquement modifiés. L'avenir est sombre mais, paradoxe, à chaque fois, ou presque, le clone, le robot ou l'être hybride, cette espèce inférieure et sans cœur, fait rimer toujours et amour... et finit par sauver l'espèce humaine de sa folie. Nos artistes en chair et en os ne conçoivent pas l'éternité sans les sentiments. Rassurant. **STÉPHANE ARTETA**



« Elysium », de Neill Blomkamp.