



COMPRENDRE LA THÉRAPIE CELLULAIRE



Comité Scientifique :

Pr Jérôme Larghero, *Paris*
Pr Laurent Siproudhis, *Rennes*

En collaboration avec



INTRODUCTION

Nous avons voulu, grâce à cette brochure, vous donner les éléments essentiels pour mieux comprendre ce qu'est la thérapie cellulaire, ses objectifs, ses applications.

Dans les MICI, c'est un domaine naissant qui commence à avoir des applications concrètes.

Il faut miser sur un avenir plein d'espoir pour améliorer la vie quotidienne des patients. Cela passe par le soutien aux thérapies innovantes et à la recherche médicale, ce que nous nous engageons à faire en tant qu'association de malades et proches.

Anne Buisson
afa Crohn RCH France

*Directrice adjointe,
chargée des affaires médicales
et de la recherche*



SOMMAIRE

QU'EST-CE QUE LA THÉRAPIE CELLULAIRE ?

p.4-5

- Qu'est-ce qu'une cellule souche ?
- Quels sont les différents types de cellules souches ?
- D'où proviennent les cellules souches ?
- Comment sont produites les cellules souches ?
L'exemple des cellules souches mésenchymateuses
- Existe-t-il un risque d'incompatibilité entre le donneur et le receveur ?

LES APPLICATIONS EN MÉDECINE

p.6-7

- Les principaux domaines d'application de la thérapie cellulaire
- La thérapie cellulaire en pratique

QU'EST-CE QUE LA THÉRAPIE CELLULAIRE ?

La thérapie cellulaire repose sur la transplantation de cellules saines, dans le but de remplacer les cellules malades, ou de réparer ou régénérer un organe ou un tissu de l'organisme. Ces cellules sont obtenues la plupart du temps à partir de cellules souches.

QU'EST-CE QU'UNE CELLULE SOUCHE ?

Une cellule souche est une cellule possédant deux propriétés spécifiques :

- celle de **pouvoir s'autorenouveler**, c'est-à-dire de redonner naissance, au cours de sa division, à une autre cellule souche possédant les mêmes propriétés. Cette propriété permet de conserver une quantité quasi constante de cellules souches tout au long de la vie.
- celle de **pouvoir se différencier**, c'est-à-dire de pouvoir donner naissance, autant que de besoin, à des cellules matures et aux fonctions déterminées : cellule du foie, cellule de la peau, cellule du cœur...

QUELS SONT LES DIFFÉRENTS TYPES DE CELLULES SOUCHES ?

- **Les cellules souches totipotentes** : présentes dans les quatre premiers jours de l'embryon. Elle peuvent donner tous les types cellulaires, y compris les annexes embryonnaires (le placenta, le cordon ombilical, la poche amniotique...). Elles sont donc les seules à permettre le développement d'un organisme entier⁽¹⁾.
- **Les cellules souches pluripotentes** : elles peuvent donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme. A l'état naturel, on les trouve dans l'embryon, entre le 4^e et le 8^e jour⁽¹⁾. En 2006, on a découvert comment transformer, en laboratoire, une cellule adulte en cellule souche pluripotente. Les cellules ainsi produites sont appelées « cellules souches pluripotentes induites » ou cellules iPS⁽²⁾.
- **Les cellules souches multipotentes** : contrairement aux cellules souches pluripotentes, les cellules souches multipotentes ne peuvent se différencier qu'en un nombre restreint de types de cellules. On trouve des cellules souches multipotentes dans la plupart des tissus de l'organisme adulte. Par exemple, dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques sont multipotentes : elles peuvent produire les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes^(1,2).
- **Les cellules souches unipotentes** : elles n'engendrent que des cellules différenciées d'un seul type tissulaire et conservent certaines capacités d'auto-renouvellement et de prolifération⁽¹⁾.



FOCUS SUR LES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES

Ce sont des cellules souches multipotentes que l'on trouve dans de nombreux tissus de l'organisme. Elles peuvent donner naissance à des cellules cartilagineuses, osseuses, graisseuses, musculaires... Elles produisent également de très nombreuses molécules qui participent à la diminution de l'inflammation locale, favorisent la vascularisation, réduisent les réactions immunitaires anormales. Ces nombreuses propriétés en font un outil thérapeutique particulièrement intéressant⁽³⁾.

D'OÙ PROVIENNENT LES CELLULES SOUCHES ?

Le prélèvement des cellules souches utilisées en thérapie cellulaire peut être réalisé sur le patient lui-même, on parle de « **cellules souches autologues** ». Les cellules thérapeutiques seront parfaitement tolérées par le patient sur le plan immunitaire puisque ce sont au départ ses propres cellules.

A l'inverse, les cellules souches peuvent provenir d'autres personnes, des « **donneurs** », on parle alors de « **cellules souches hétérologues** » ou « **allogéniques** ». Ces cellules thérapeutiques peuvent être stockées dans des banques de cellules et prêtes à l'emploi⁽¹⁾.

COMMENT SONT PRODUITES LES CELLULES SOUCHES ? L'EXEMPLE DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES

Les thérapies cellulaires à base de cellules souches (dont les cellules souches mésenchymateuses) sont, au sens réglementaire, des « Médicaments de Thérapie Innovante » (MTI). A ce titre, leur fabrication est soigneusement encadrée et réalisée dans des conditions de haute technologie et parfaitement contrôlée. Après avoir été prélevées chez le donneur, en général au niveau de la graisse ou de la moelle osseuse, les cellules souches mésenchymateuses sont isolées, amplifiées, et cultivées en grande quantité⁽⁴⁾.

EXISTE-IL UN RISQUE D'INCOMPATIBILITÉ ENTRE LE DONNEUR ET LE RECEVEUR ?

L'utilisation de cellules souches allogéniques peut poser des problèmes de compatibilité : les cellules du donneur peuvent être reconnues par le système immunitaire du patient comme des éléments étrangers et être éliminées. Les cellules souches mésenchymateuses, couramment utilisées dans les essais cliniques actuels, posent moins de soucis en termes de tolérance entre le donneur et le receveur que d'autres types de cellules⁽¹⁾.

INTERVIEW DU PR JÉRÔME LARGHERO

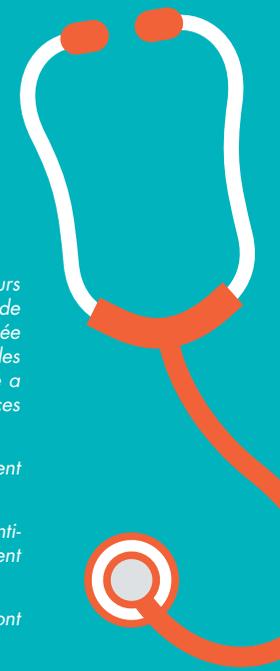
Paris

Quelles évolutions majeures de la thérapie cellulaire faut-il retenir ?

Plusieurs évolutions majeures ont marqué le domaine des thérapies cellulaires et leurs applications chez l'homme. Les indications de la thérapie cellulaire ont été étendues à de nombreux domaines thérapeutiques depuis la première greffe de moelle osseuse réalisée dans les années 50 pour le traitement de leucémies. De plus, une standardisation des procédés de production et de contrôle des produits de thérapie cellulaire et génique a été développée afin de répondre aux exigences réglementaires et sécuritaires de ces médicaments innovants.

En gastroentérologie, l'utilisation de médicaments à base de cellules repose actuellement sur deux approches :

- L'injection de cellules souches, pour leur capacité à produire certaines molécules anti-inflammatoires, pro-angiogéniques (qui favorisent la vascularisation), ou qui contrôlent la réponse immunitaire, dans le cas de pathologies telles que la maladie de Crohn.
- Dans un avenir proche, les thérapies cellulaires et géniques (CAR-T cells), qui seront utilisées pour tuer les cellules tumorales du cancer du colon.



LES APPLICATIONS EN MÉDECINE

LES PRINCIPAUX DOMAINES D'APPLICATION DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE⁽²⁾

- L'administration de cellules souches hématopoïétiques est utilisée dans le traitement des **maladies du sang** depuis plus de 50 ans.
- L'utilisation de cellules souches de la peau pour reconstituer de l'épiderme en laboratoire et le greffer chez des **grands brûlés** est pratiquée depuis les années 70.
- L'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques est autorisée en Corée pour traiter l'**arthrose** depuis 2013.
- La greffe de cellules du pancréas productrices d'insuline est efficace chez certains patients atteints de **diabète de type 1**.
- Les cellules souches mésenchymateuses font l'objet d'une recherche clinique très active, du fait de leurs propriétés multiples : elles sont assez faciles à isoler, peuvent être produites en grande quantité, produisent de nombreuses molécules aux effets bénéfiques, diminuent les réactions immunitaires, peuvent se différencier dans différents types cellulaires... Leur utilisation est donc évaluée dans de multiples applications thérapeutiques : traitement des maladies auto-immunes, reconstruction osseuse, réparation du tissu cardiaque, traitement des rejets de greffe, reconstruction cutanée, etc.
- En gastroentérologie, plusieurs applications de la thérapie cellulaire sont développées, notamment pour la prise en charge des MICI. Certaines approches sont aujourd'hui à un stade préliminaire (on parle d'essais cliniques)^(7,8), d'autres plus avancées sont d'ores et déjà utilisées en pratique, offrant de nouvelles approches thérapeutiques pour les patients⁽⁹⁾. Dans les deux cas, l'utilisation de ces cellules souches repose sur leur capacité à produire des molécules favorisant le contrôle de l'inflammation et la régénération.

LA THÉRAPIE CELLULAIRE EN PRATIQUE

En pratique, la thérapie cellulaire commence toujours par un prélèvement. Soit chez le patient à traiter, dans le cas où les médecins utilisent des cellules souches autologues, soit chez un donneur dans le cas de cellules souches allogéniques⁽⁵⁾. Voici deux exemples :

- **Greffe autologue** : dans le cas d'une greffe de peau pour les grands brûlés, un fragment de peau saine est prélevée sur le patient, les cellules souches autologues de la peau sont cultivées et multipliées en laboratoire avant d'être greffées sur la zone brûlée⁽⁵⁾.

Greffe de peau pour les grands brûlés



- **Greffe allogénique** : dans le cas d'une greffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques) allogénique, la moelle osseuse du donneur va remplacer celle du receveur. Le jour de la greffe, le prélèvement est réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie générale, par ponction dans les os du bassin. La moelle osseuse est alors envoyée dans une unité de thérapie cellulaire pour être filtrée et traitée avant d'être greffée chez le receveur grâce à une transfusion par voie intraveineuse.⁽⁶⁾

INTERVIEW DU PR LAURENT SIPROUDHIS

Rennes

Que pensez-vous de l'arrivée de la thérapie cellulaire ?

Les thérapies cellulaires sont une nouvelle option thérapeutique pour les patients qui ont répondu de manière inadéquate ou n'ont pas répondu à au moins un traitement conventionnel. Cela représente une avancée dans le traitement de patients atteints de certaines pathologies complexes et invalidantes.

En quoi ces traitements se différencient de l'arsenal thérapeutique « classique » ?

Ce sont des thérapies individualisées dans le cadre d'une approche mini invasive. Elles permettent d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter leurs chances de guérison.

RÉFÉRENCES

- 1- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire> consulté le 11/01/2021
- 2- Institut des hautes études pour la science et la technologie. Dossier « cellules souches et médecine régénérative ». <https://www.ihest.fr/wp-content/uploads/2020/02/dossier-cellules-souches-et-medicine-regenerative-VF.pdf> consulté le 11/01/2021
- 3- Sensebé L et al. Cellules souches mésenchymateuses. Production à usage clinique et contraintes sécuritaires. médecine/sciences 2011 ; 27 : 297-302.
- 4- Académie de Médecine. « Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique ». Rapport 17-09, Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, nos 7-8-9, 983-1018, séance du 5 décembre 2017
- 5- Généthon, école de l'ADN. « La thérapie cellulaire » <https://www.genethon.fr/wp-content/uploads/2011/08/13.Therapie-cellulaire.pdf> consulté le 11/01/2021

- 6- Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire. Livret « Mon enfant va recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques » <https://www.sfgm-tc.com/images/documents/livret-allogreffe-pediatrie-2016.pdf> consulté le 11/01/2021.
- 7- Lindsay JO et al, Lancet Gastroenterol Hepatol, Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. 2017 Jun;2(6):399-406.
- 8- Serrero M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Local Microinjection Combining Autologous Microfat and Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease. Gastroenterology. 2019 Jan 18.

CETTE BROCHURE

aborde de façon simple et illustrée la thérapie cellulaire et les cellules souches. Elle a pour objectif de répondre aux nombreuses questions que vous vous posez à ce sujet : que sont les cellules souches ? Comment sont-elles produites ? Qui peut en bénéficier et dans le cadre de quelle maladie ?

Ce document a été rédigé en collaboration avec l'Association François-Aupetit (afa Crohn RCH France), unique association nationale reconnue d'utilité publique, dédiée au soutien et à l'accompagnement des personnes atteintes de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ainsi que de leurs proches.



En collaboration avec



Takeda France S.A.S.
112 avenue Kléber 75116 Paris
Tel : 01 40 67 33 00 - Fax : 01 40 67 33 01

Pharmacovigilance : AE.FRA@takeda.com

Information Médicale : medinfoEMEA@takeda.com / 01 40 67 32 90