

LA THERAPIE CELLULAIRE EN QUESTIONS

30 Novembre 2010

Contacts Presse Leem :

Stéphanie Bou-Fleurot - Tél : 01 45 03 88 38 - 06 60 46 23 08 - sfleurot@leem.org

Linda Moraleda - Tél : 01 45 03 88 87 - lmoraleda@leem.org

« La thérapie cellulaire en questions »

- 1- Qu'est-ce que la thérapie Cellulaire ?**
- 2- La thérapie cellulaire est-elle une voie de recherche ?**
- 3- Qu'est-ce qu'une cellule souche et en quoi est elle importante ?**
- 4- Qu'est-ce qu'une cellule souche embryonnaire ?**
- 5- Qu'est-ce qu'une cellule souche adulte ?**
- 6- Existe-t-il un encadrement juridique de la thérapie cellulaire en France ?**
- 7- Est-ce que thérapie cellulaire et progrès thérapeutique sont compatibles ?**
- 8- L'utilisation de la thérapie cellulaire s'exerce-t-elle dans un cadre éthique ?**
- 9- Quel est le cadre législatif en France et dans les autres pays en ce qui concerne la thérapie cellulaire ?**
- 10- Que peuvent faire les chercheurs en thérapie cellulaire en France et quelles sont les limites ?**
- 11- Quel est le marché de la thérapie cellulaire ?**
- 12- Les essais cliniques concernant les produits de thérapie cellulaire sont-ils les mêmes que pour les médicaments classiques ?**
- 13- Dans quels domaines thérapeutiques, la thérapie cellulaire est-elle le plus souvent utilisée ?**
- 14- Quelles sont les avancées les plus importantes de ces dernières années ?**

1. Qu'est-ce que la thérapie cellulaire ?

La thérapie cellulaire prévient ou traite des pathologies humaines par l'administration de cellules qui ont été choisies, multipliées et pharmacologiquement traitées ou modifiées en dehors du corps.

Les cellules peuvent provenir de quatre sources différentes : du patient (cellules autologues), d'un donneur (cellules allogéniques), d'une autre espèce (cellules xénogéniques) ou d'une lignée cellulaire (cellules immortalisées).

Les cellules peuvent être différenciées (kératinocytes, chondrocytes) ou être des cellules souches (adultes ou embryonnaires).

2. La thérapie cellulaire est-elle une voie de recherche ?

La thérapie cellulaire est une voie de recherche très active car elle ouvre le champ à la médecine régénératrice qui pourrait se substituer à terme aux traditionnelles greffes d'organes.

Elle donne aussi accès à de nouveaux outils de recherche fondamentale qui permettent de mieux comprendre les mécanismes cellulaires pathologiques (par exemple dans le domaine du cancer) et permettent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

3. Qu'est-ce qu'une cellule souche et en quoi est-elle importante ?

Une cellule souche est caractérisée par ses capacités de prolifération et d'auto-renouvellement.

On distingue les cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes et tout dernièrement sont apparues les cellules souches pluripotentes induites (iPS).

La capacité de différenciation des cellules souches en fait un enjeu essentiel de la thérapie cellulaire et de la médecine régénératrice.

Les cellules souches peuvent aussi être un outil précieux pour certaines phases du processus de développement des médicaments, en toxicologie prédictive notamment. Elles pourront permettre à terme d'améliorer l'évaluation préclinique des médicaments et de réduire les études réalisées chez les animaux.

4. Qu'est-ce qu'une cellule souche embryonnaire ?

Les lignées de cellules souches embryonnaires humaines ont été découvertes il y a un peu plus d'une dizaine d'années.

Les cellules souches embryonnaires proviennent de l'embryon humain, aux tous premiers stades de son développement (5-6 jours), au stade blastocyste.

Elles possèdent deux grandes capacités qui les différencient de toutes les autres cellules de l'organisme, l'auto-renouvellement illimité et la pluripotence c'est-à-dire qu'elles sont capables de donner tous les types de cellules d'un organisme (cellules neuronales, myocytes cardiaques, cellules du sang, cellules de la peau...). Les enjeux thérapeutiques sont importants : elles pourraient constituer un réservoir permanent de cellules pour réparer les organes malades.

5. Qu'est ce qu'une cellule souche adulte ?

Les cellules souches adultes sont des cellules multipotentes (leurs destins possibles sont moins nombreux) et elles n'ont qu'un faible potentiel de multiplication. Ce sont, par exemple, les cellules souches hématopoïétiques venant de la moelle osseuse qui peuvent se différencier en globules rouges et blancs et en plaquettes, et permettent de soigner des maladies graves du sang comme la leucémie.

6. Existe-t-il un encadrement juridique de la thérapie cellulaire en France ?

La thérapie cellulaire est très encadrée en France. Les chercheurs ont dû attendre fin 2004, avec la loi de bioéthique (et son décret d'application), pour obtenir l'autorisation de mener des études par dérogation (pour une durée de cinq ans) à condition que les recherches sur les cellules souches embryonnaires aient une finalité thérapeutique. Cela exclut toute recherche fondamentale, destinée à comprendre des mécanismes sans retombées à court terme. Il faut aussi que la recherche ne puisse être menée par d'autres moyens.

7. Est-ce que thérapie cellulaire et progrès thérapeutique sont compatibles ?

Les chercheurs espèrent que les thérapies cellulaires et tissulaires pourront permettre de répondre à des besoins médicaux non couverts sur certaines maladies orphelines ou cancers par exemple. La thérapie cellulaire peut aussi être une alternative intéressante à la greffe d'organe.

8. L'utilisation de la thérapie cellulaire s'exerce-t-elle dans un cadre éthique ?

L'utilisation des cellules souches adultes ne pose pas de problème éthique.

En revanche, l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines soulève des questions d'ordre éthique (origine des cellules, statut de l'embryon, don d'ovocytes et commercialisation du vivant, but du procédé...).

L'opinion du Comité consultatif national d'éthique sur la récupération des cellules dérivées d'embryons humains et leur utilisation a été prise en compte lors de l'élaboration de la loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle réaffirme le principe de l'interdiction des recherches sur l'embryon humain. Elle prohibe strictement la conception d'embryons à des fins de recherche et toute forme de clonage à but reproductif. A titre dérogatoire, la loi comporte des dispositions ouvrant la possibilité dans - des conditions éthiques très strictes - de mener des recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines provenant de lignées cellulaires importées, ou issues d'embryons surnuméraires, lorsqu'elles sont

susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs. Ces mesures dérogatoires sont adoptées pour une période de cinq années au terme de laquelle la révision de la loi est prévue (pour la fin 2010).

9. Quel est le cadre législatif en France et dans les autres pays en ce qui concerne la thérapie cellulaire ?

La position réglementaire de la recherche sur les cellules souches varie d'un pays à l'autre.

Certains pays (Australie, Belgique, Chine, Espagne, Inde, Israël, Japon, Royaume-Uni, Russie, Suède, Taïwan et Corée du Sud) ont adopté une politique permissive en matière de recherche sur les cellules souches humaines (recherche autorisée, clonage autorisé). La France fait partie d'un groupe de pays comprenant l'Afrique du Sud, le Brésil, le Canada, la Norvège, les Pays-Bas, la Suisse et les Etats-Unis (depuis l'arrivée à la présidence d'Obama) qui ont opté pour un régime flexible (recherche autorisée, clonage interdit). L'Allemagne, l'Autriche, l'Irlande, l'Italie et la Pologne ont choisi une politique restrictive (recherche limitée, clonage interdit).

En France, les deux agences encadrant la recherche non clinique, les essais cliniques et l'approbation des produits de thérapie cellulaire sont l'Afssaps et l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine attribue les autorisations de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines (CSE) pour cinq ans.

Les autorisations d'essais cliniques sont délivrées par l'Afssaps (230 demandes ont été accordées de 1996 à 2007 (60% utilisant des cellules souches hématopoïétiques).

L'autorisation de mise sur le marché national est également donnée par l'Afssaps.

Mais d'ici fin 2012, les législations des différents pays européens devront être harmonisées. La première autorisation européenne pour un produit de thérapie cellulaire vient d'être délivrée par l'Agence européenne du médicament (EMA).

10. Que peuvent faire les chercheurs en thérapie cellulaire en France et quelles sont les limites ?

La loi de bioéthique de 2004 interdit le transfert nucléaire somatique et la création d'embryon pour la recherche. Elle autorise, par dérogation, l'importation de lignées embryonnaires ainsi que la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et la création de cellules souches embryonnaires humaines à partir d'embryons surnuméraires. La recherche sur les cellules souches adultes est autorisée.

11. Quel est le marché de la thérapie cellulaire ?

Le marché des produits de thérapie cellulaire est encore émergent (3 % du marché mondial de la médecine régénératrice) soit 100 millions de dollars.

Seuls quelques essais de phase III sont en cours, suggérant que peu de produits de thérapie cellulaire seront disponibles à court terme.

Cependant, les potentiels thérapeutiques des nombreux produits à base de cellules souches en développement devraient favoriser la croissance de ce marché(+ 44 % d'ici 2012).

En France, le secteur industriel de la thérapie cellulaire est toujours à un stade très précoce (environ une dizaine de sociétés).

12. Les essais cliniques concernant les produits de thérapie cellulaire sont-ils les mêmes que pour les médicaments classiques ?

Les essais de thérapie cellulaire sont strictement encadrés. L'Afssaps doit délivrer une autorisation préalable comme pour les médicaments classiques.

Mais pour les essais de thérapie cellulaire, le promoteur doit en parallèle déposer un dossier auprès d'un Comité de protection des personnes ainsi qu'à l'Agence de la biomédecine si le produit est une préparation de thérapie cellulaire (exemple cellules souches hématopoïétique) quel que soit le type de cellule utilisé. Si depuis 2004, la quasi-totalité des projets déposés à l'Agence de biomédecine ont été autorisés, soit 52 sur 60 (bilan de l'Agence de biomédecine de janvier 2010), il n'en reste pas moins que c'est un système lourd pour les chercheurs français par rapport à leurs collègues étrangers.

13. Dans quel domaines thérapeutiques, la thérapie cellulaire est-elle le plus souvent utilisée ?

42 produits de thérapie cellulaire sont actuellement commercialisés dans le monde : les aires thérapeutiques concernées sont la dermatologie (principalement le traitement des plaies) et la réparation osseuse et cartilagineuse. Ces applications utilisent principalement des cellules différenciées (kératinocytes, chondrocytes). Trois produits seulement utilisent des cellules souches.

14. Quelles sont les avancées les plus importantes de ces dernières années ?

Les avancées sont nombreuses et concernent tous les domaines.

En voici quelques-unes :

- En ce qui concerne la recherche et le développement, un grand pas en avant a été accompli en 2006 par l'équipe du Japonais Shinya Yamanaka. Ces chercheurs ont mis au point une technique de reprogrammation des cellules humaines adultes spécialisées, les cellules souches induites à la pluripotence (iPS), dotées de capacités similaires (pluripotentes et auto-renouvellement illimité) à celles des cellules souches embryonnaires humaines, mais elles sont produites à partir de cellules adultes (donc pas de problème éthique). Seuls quatre gènes sont nécessaires pour induire cette reprogrammation. Alors

que cette recherche fondamentale est très récente, les perspectives d'application sont déjà largement ouvertes. Cette possibilité de produire n'importe quelle cellule à partir d'une cellule prélevée sur un patient laisse envisager de nombreuses applications en médecine personnalisée.

- Autre grande avancée médicale, toute récente aux Etats-Unis, il s'agit du premier essai clinique chez l'homme d'un traitement avec des oligodendrocytes, dérivés de cellules souches embryonnaires humaines.

- En France, il faut noter le développement extraordinaire des greffes de cellules souches. Selon le tout dernier bilan de l'Agence de biomédecine, le nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques provenant pour l'essentiel de la moelle osseuse a plus que doublé en dix ans. Par ailleurs, le réseau de collecte de sang de cordon ombilical pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques s'est élargi et, en 2011, on dénombre onze banques (pour la conservation des unités de sang).

- Au niveau réglementaire, il faut signaler la création en janvier 2009 du Comité pour les thérapies innovantes de l'EMA et la mise en œuvre du règlement européen « Médicaments de thérapie innovante »

ChondroCelect (TiGenix) est le premier produit de thérapie cellulaire (destiné à réparer les cartilages du genou) à avoir obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché (centralisée) en octobre 2009.

- Enfin, autre point remarquable, les « big pharma » se rapprochent de plus en plus des entreprises de biotechnologie et s'investissent dans la thérapie cellulaire.

Thérapie cellulaire

La France en retard...

Questions au Dr Marc Peschanski, Directeur scientifique I-Stem



- Quels sont aujourd'hui les enjeux scientifiques et médicaux autour de la recherche en thérapie cellulaire ?

« Aujourd'hui, à côté des cellules souches embryonnaires, deux populations de cellules se trouvent en pointe dans le développement des recherches : il s'agit des cellules souches induites à la pluripotence (iPS) et des cellules du sang de cordon. Les cellules iPS provoquent un bouleversement considérable compte tenu des perspectives ouvertes par leur utilisation dans les industries de santé (modélisation des pathologies, toxicologie prédictive, drug discovery) et en médecine régénératrice. Quant aux cellules de sang de cordon, elles tendent à remplacer les cellules de la moelle pour la reconstitution des cellules souches sanguines. Il ne s'agit toutefois pas de lignées développées en laboratoire, mais de banques de sang collecté qui ont pris de l'ampleur grâce à la politique d'amplification des dons de sang de cordon et la création de quatre nouvelles banques en France. En ce qui concerne les cellules embryonnaires, le problème est le retard entraîné par la législation française qui n'a permis, que sous certaines conditions, à partir de fin 2004, les recherches sur ces cellules alors qu'à l'étranger les équipes travaillaient déjà depuis longtemps : la France a pris dix ans de retard. Des équipes se sont lancées, mais avec des difficultés d'autorisation réglementaire, de fonctionnement, de déploiement d'une activité nouvelle, de formation des équipes....»

- Quelles sont les équipes spécialisées dans la thérapie cellulaire et les cellules souches en France ? Quelles sont leurs difficultés ?

« L'Agence de Biomédecine, interrogée récemment, a déclaré que 15 équipes travaillaient actuellement sur les cellules souches induites à la pluripotence iPS dont huit équipes spécialisées sur les cellules souches embryonnaires.

Les laboratoires travaillant sur les iPS doivent maîtriser les techniques de culture des cellules embryonnaires. Ces cellules iPS se cultivent en effet de la même façon, dans les mêmes conditions techniques et nécessitent les mêmes compétences que les cellules

souches embryonnaires. Les équipes françaises de recherche académique sont encore dispersées au niveau national. L'Ile-de-France regroupe le plus grand nombre de laboratoires de recherche suivi par Nantes, Tours, Lille, Strasbourg, Besançon, Lyon, Nice, Marseille, Montpellier, Toulouse et Bordeaux. Nous sommes dans une situation complexe et difficile par rapport à la compétition internationale du fait de la lourdeur réglementaire et des difficultés à trouver des ressources financières pour développer des nouveaux travaux alors que la France est clairement un pays avec une recherche académique de haut niveau. Les équipes ont souvent privilégié une recherche appliquée en tissant des liens avec des acteurs industriels »

-Quels sont les pays les plus en avance sur l'utilisation de la thérapie cellulaire ?

« La France est distancée par des pays ayant investi massivement.

Les Etats-Unis sont largement en tête de la recherche sur les cellules souches, soutenue par un secteur privé dynamique et par un financement direct de certains Etats. D'autres pays sont bien placés : Singapour, Israël, le Japon, la Chine...En Europe, la Grande-Bretagne est très en avance et l'Espagne a réussi à construire une recherche sans doute supérieure à la nôtre. »

Les premiers pas de la médecine régénératrice

Questions au Pr Philippe Menasché (Hôpital Européen Georges Pompidou)



- Qu'est ce que la médecine régénératrice ?

« La médecine régénératrice est un domaine émergent des biothérapies dont le but est de remplacer les tissus ou les organes malades. C'est un domaine en devenir avec quelques avancées dans certains domaines. Actuellement, on peut reconstituer la moelle osseuse, l'épiderme. On peut partiellement redonner une fonction pancréatique endocrine à des diabétiques par des greffes d'îlots de Langerhans. Il reste encore de nombreuses inconnues sur le plan scientifique : comment contrôler le risque de rejet par des procédés robustes qui ne présentent pas les inconvénients des immunosuppresseurs classiques lorsque sont utilisées des cellules allogéniques? Comment faire pour que les cellules administrées survivent assez longtemps dans le tissu receveur ? Quel est le type cellulaire approprié pour une maladie donnée? Il y a eu des avancées ces dernières années, mais aussi beaucoup d'effets d'annonces. Par ailleurs, il est important de souligner qu'il est toujours possible de tirer profit de résultats négatifs, c'est comme cela que l'on progresse... Un exemple peut être donné par l'amélioration des dispositifs de délivrance des cellules thérapeutiques : il a été démontré que des injections directes de cellules souches dans le tissu à régénérer n'étaient pas optimales. Ainsi de nouvelles procédures ont été mises en place qui font largement appel à l'ingénierie tissulaire. »

- Quels sont les essais en cours ?

« Des centaines d'essais sont en cours dans tous les pays et dans tous les domaines. En France, des travaux sont menés pour améliorer les greffes de moelle, les greffes d'îlots de Langerhans (Lille), de cellules souches mésenchymateuses dans l'insuffisance cardiaque, de cellules adipeuses dans l'artériopathie des membres inférieurs (Toulouse), les greffes de cartilage, de rétine (Lyon). La société californienne de biotechnologie Geron a annoncé le mois dernier, le début du premier essai chez l'homme d'un traitement avec des oligodendrocytes, dérivés de cellules souches embryonnaires humaines. Cet essai va évaluer la sécurité et la tolérance du procédé chez un patient paralysé après une lésion de la moelle épinière. Jusqu'ici les essais n'avaient été menés que chez l'animal. »

L'opportunité de développer les iPS

Questions à Didier Hoch, Président du Comité Biotech du LEEM



- Quels sont les problèmes soulevés par la thérapie cellulaire ?

« Les contraintes réglementaires de la loi de bioéthique pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires posent bien sûr problème, mais il ne faut pas focaliser le discours sur ces seules cellules souches. Il existe aujourd'hui des avancées technologiques qui permettent d'accéder à de nouvelles approches, les iPS (cellules souches pluripotentes induites). Il s'agit d'une véritable révolution. La France se pénaliserait si elle restait bloquée sur les cellules souches embryonnaires. Il faut faire la différence et avancer en étant à la pointe autour de ces cellules souches induites à la pluripotence. L'enjeu actuel est de développer cette filière industrielle. Nous avons la chance d'avoir en France ce potentiel de développement pour figurer parmi les leaders dans la médecine ciblée et régénératrice. Contrairement aux recherches sur les cellules souches embryonnaires où la France est en retard du fait de la législation, dans le domaine des iPS l'environnement n'est pas si défavorable...»

- Quelles seraient les recommandations des Entreprises du Médicament pour accroître l'utilisation de la thérapie cellulaire en France ?

« Nous souhaitons profiter de la dynamique offerte par les avancées récentes sur les iPS et dans lesquelles nous avons un savoir-faire. Un programme, comme le grand emprunt national, devrait nous permettre de créer une plateforme industrielle compétitive autour des cellules souches iPS. Cette technologie pourrait conduire à terme à une filière économique complète : ingénierie cellulaire, différenciation et production à grande échelle sous standard de bonnes pratiques de fabrication, recherche clinique et enfin application thérapeutique. »

- Quels sont les potentiels de développement des iPS ?

« Les cellules souches induites à la pluripotence sont tout d'abord de formidables outils qui servent au développement de la médecine ciblée. On peut développer des modèles cellulaires ou tissulaires qui permettent de réaliser des essais précliniques plus performants en exposant très en amont les nouvelles molécules à la diversité génétique humaine. On peut ainsi mieux cibler les molécules et prédéterminer très en amont à quelle catégorie de patients elles s'adressent. Si nous développons cet outil de médecine ciblée, cela sera un facteur d'attractivité pour les industriels qui réaliseront leurs études précliniques en France de façon plus pertinente et plus rapide.

Les cellules souches iPS pourront également être utilisées pour traiter des maladies dégénératives sans solution thérapeutique, pour réparer un tissu défaillant. Les industriels de la cosmétique s'intéressent également de plus en plus au domaine des cellules souches, poussés par les interdictions réglementaires qui leur empêchent l'accès aux modèles animaux traditionnels.

C'est un vrai domaine d'évolution de la médecine et de la recherche et développement pour les quinze à vingt ans à venir »

Pour une révision de la loi de bioéthique

Questions à Annick Schwebig, Vice-Présidente du Comité Biotech du LEEM



- Quelles sont les perspectives d'utilisation des cellules souches ?

« L'apparition des cellules souches induites à la pluripotence, iPS, ouvre la voie à une amélioration des criblages réalisés en phases précoces de développement des médicaments (screening des molécules, toxicologie prédictive).

Elles permettront également de réaliser une modélisation individualisée et de représenter in vitro la diversité génétique présente dans une population afin de mieux sélectionner les patients à inclure dans les essais cliniques.

Mais, il ne faut pas, pour autant, abandonner la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. Toutes les voies de recherche sur les cellules souches doivent être explorées car elles sont complémentaires. Ainsi, les travaux sur les iPS n'ont pu aboutir que grâce aux recherches sur les cellules souches embryonnaires qui restent indispensables. Les recherches, en général académiques, visant à découvrir et optimiser des protocoles de reprogrammation, d'amplification et de différenciation des cellules souches doivent être fortement soutenues. C'est ainsi que les industriels du médicament s'engagent aux côtés des chercheurs pour une révision de la législation sur la recherche sur les cellules embryonnaires. C'est un domaine dans lequel nous avons une bonne compétence. Les équipes françaises de recherche académique en thérapie cellulaire ont atteint une masse critique et acquis une visibilité internationale. »

- En quoi la révision de la loi de bioéthique peut-elle accélérer la mise en place et la pratique de la thérapie cellulaire ?

« La clarification du cadre législatif s'appliquant à la recherche sur les cellules souches embryonnaires ne peut être que bénéfique pour développer la thérapie cellulaire, pour trouver de nouvelles applications thérapeutiques pour les patients et renforcer la position compétitive de la France. En effet, c'est une recherche innovante, prometteuse pour l'avenir qui intéresse aujourd'hui tous les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique. Mais, la France avec ces contraintes réglementaires n'est pas un pays attractif pour les laboratoires internationaux. La levée de la contrainte temporelle de révision de la dérogation tous les cinq ans, prévue dans la révision de la loi de bioéthique paraît indispensable ainsi que la mise en place d'un régime d'autorisations clair et lisible. »