

RECHERCHE

Les voies de la réparation du cerveau

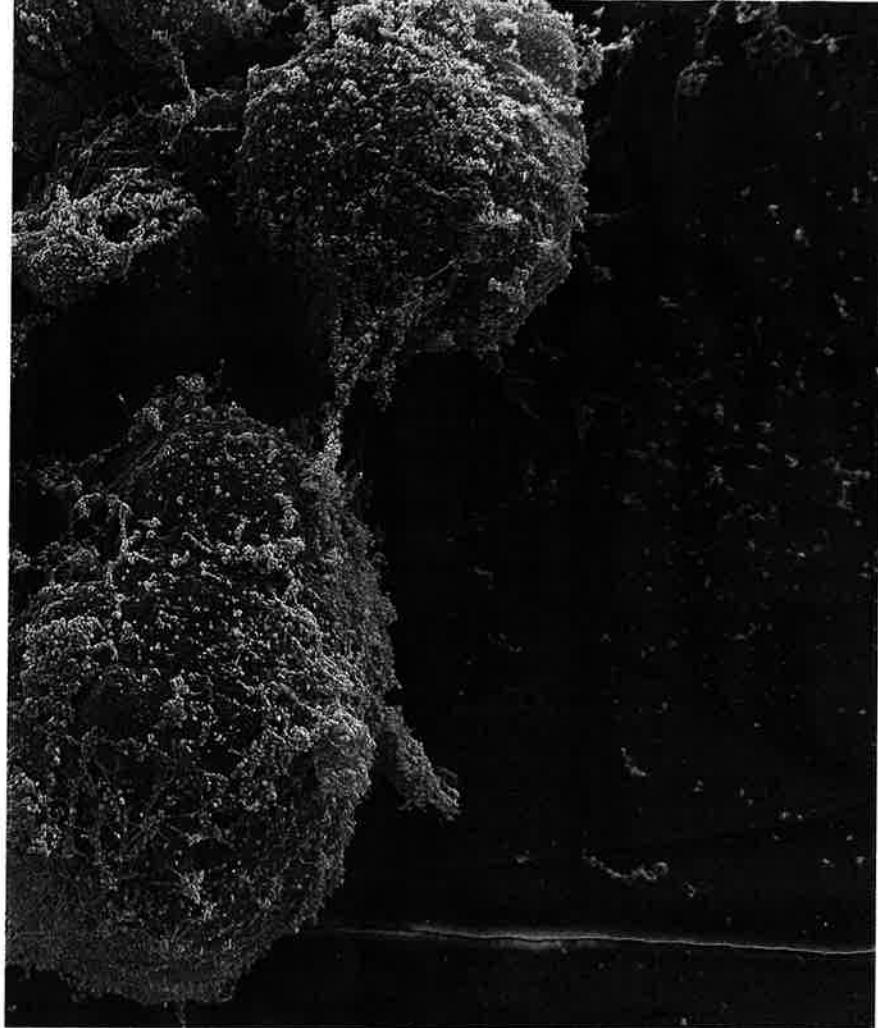
Cellules souches, électrostimulation... La fin de l'année 2008 a été marquée par la publication de travaux scientifiques démontrant une maîtrise croissante dans le traitement des lésions neuronales. Pour autant, le moment où les avancées de la science permettront de guérir des maladies aujourd'hui incurables n'est pas si proche que les effets d'annonce le laissent parfois espérer. Décryptage.

Thérapie diabolique pour les uns, thérapie miracle pour les autres. Les cellules souches, qui ont commencé à faire parler d'elles dans les années 80, ne sont évidemment ni l'une, ni l'autre. On commence à le comprendre outre-Atlantique. Au contraire de George Bush qui s'y était personnellement opposé, Barack Obama a clairement pris position lors de sa campagne présidentielle pour l'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques ou thérapeutiques. Dès le lendemain de la cérémonie d'investiture du nouveau président, les instances américaines ont fait savoir qu'elles autorisaient un premier essai clinique basé sur des cellules embryonnaires humaines (*voir encadré*). Compte tenu du nombre des équipes et de la qualité de la recherche américaine, il s'agit là d'une décision importante, renforçant la dynamique actuelle. Parallèlement au lancement des tests cliniques, une banque de stockage de cellules induites, particulièrement précieuses (*lire À savoir*) est en cours de création à l'Univer-

sité d'Harvard. Cette banque d'accès libre et gratuite, contiendra des lignées souches pluripotentes induites spécifiques à destination des scientifiques du monde entier.

NOUVEAUX OUTILS : LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

Pourquoi est-ce si important? D'abord parce que la recherche thérapeutique sur les lignées souches consiste à greffer dans la partie lésée du cerveau ou de la moelle épinière des cellules embryonnaires. Sous l'influence de l'environnement, ces dernières vont proliférer et se différencier en de nouveaux neurones, dont on espère qu'ils pourront remplacer ceux qui sont morts ou déficients. Capital aussi parce que les importants investissements effectués dans ce domaine de par le monde apportent des résultats de plus en plus encourageants, à un rythme toujours plus rapide. Parmi les derniers publiés, quelques-uns des plus significatifs portent sur la découverte d'une zone dans le cerveau humain concentrant des cellules souches adultes capables de se transformer en neurones⁽¹⁾; la récupération, chez des souris souffrant d'absence de myéline, d'une activité cérébrale quasi normale



Cellules embryonnaires humaines

après injection de cellules souches humaines, le traitement induisant une remyélinisation complète⁽²⁾; la greffe réussie, encore chez la souris, de néo-neurones corticaux créés à partir de cellules souches embryonnaires⁽³⁾.

Récemment toujours, sont apparus dans les laboratoires de nouveaux outils : les lignées souches pluripotentes induites (iPS). Étonnamment faciles à produire, ces cellules permettraient de modéliser *in vitro* une lésion neuronale, offrant de nouvelles possibilités de traitement. Bien qu'incompatibles avec un usage thérapeutique à cause de leur pouvoir cancérogène, tout laisse aujourd'hui penser que cet obstacle pourrait être bientôt levé. « De nombreuses recherches sont en cours visant à supprimer ce risque afin d'obtenir les mêmes effets sans en présenter les inconvénients », explique Marc Peschanski, spécialiste du cerveau à l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Les iPS pourraient venir à terme « concurrencer » les cellules embryonnaires. Dernier point, et non des moindres, les biologistes savent dorénavant se passer de protéines « étrangères » (d'origine animale) pour cultiver les lignées souches humaines, ce qui

minimise le risque d'un rejet de la greffe par le système immunitaire du patient. Ainsi, des cellules souches de malades atteints de la Sep (sclérose en plaques), préalablement prélevées et filtrées avant d'être auto transplantées, auraient permis de stopper la progression voire, dans certains cas, de diminuer les symptômes de cette maladie⁽⁴⁾.

APPLICATIONS LIMITÉES ET NOMBREUX RISQUES

La recherche avance vite et l'espoir est plus que jamais présent. Mais les cellules souches n'ont pour l'instant que des applications assez limitées en médecine et présentent encore de nombreux risques : « *Nous sommes pour l'heure confrontés à deux types de difficultés*, résume Hervé Chneiweiss, directeur du laboratoire de plasticité gliale (centre Paul-Broca, Paris). *La première est de s'assurer de la tolérance immunitaire des cellules greffées par le receveur. La seconde est de maîtriser la différenciation de ces cellules vers un type spécialisé et la stabilité des caractéristiques obtenues. Il ne faut pas qu'elles meurent ou provoquent une tumeur.* » Quant aux réservoirs de cellules souches adultes de notre cerveau, il reste à contrôler leur comportement afin de les « guider » jusqu'à la zone lésée. Pas une mince affaire!

Les récents progrès ne doivent pas faire oublier non plus que le stade des essais cliniques n'en est qu'à ses balbutiements. Comme le précise Hervé Chneiweiss, « *les expériences portant sur des souris ne peuvent être immédiatement transposables à l'homme.* » Ce que souligne juste-

(1) « Du cortex cérébral à partir des cellules souches », *Le Figaro* du 20/08/2008, www.lefigaro.fr

(2) Synthèse de presse de l'Inserm du 6 juin 2008, <http://blogs.inserm.fr/synthesedepresse>

(3) Synthèse de presse de l'Inserm du 28 octobre 2008, <http://blogs.inserm.fr/synthesedepresse>

(4) « Des cellules souches contre la sclérose en plaques », *Le Figaro* du 30/01/2009, www.lefigaro.fr

Début des essais cliniques aux États-Unis

Le tout premier test clinique américain utilisant des cellules souches embryonnaires sera mené sur des paraplégies médullaires d'origine traumatique. C'est dans les laboratoires de Geron, une entreprise californienne de biotechnologie, que des chercheurs sont arrivés à produire des oligodendrocytes, spécialisés dans la formation de la myéline, isolant et protecteur des fibres nerveuses. L'essai de phase I prévoit de les injecter dans la zone lésée de la moelle épinière de « jeunes » paraplégiques (dont l'atteinte est inférieure à deux semaines). Leur propriété devrait permettre de lutter contre l'inflammation et la démyélinisation, protégeant ainsi de la destruction les neurones. Outre le contrôle de l'innocuité de la procédure, les scientifiques espèrent tirer des enseignements concrets sur l'efficacité d'un tel traitement au niveau de la récupération des fonctions motrices et de la sensibilité. Ces travaux seront conduits dans plusieurs centres spécialisés et pourraient débuter dès l'été prochain.



Ciblage très précis de la zone optimale dans laquelle doivent être implantées les futures électrodes de stimulations

ment la société internationale de recherche sur les cellules souches (l'ISSCR) qui met en garde contre certaines "cliniques" proposant de soigner la Scp ou la myopathie à l'aide de cellules embryonnaires⁽⁵⁾. Leur bénéfice thérapeutique n'étant reconnu que pour quelques maladies comme la leucémie ou les maladies de la cornée, cette publicité est mensongère. Les personnes ainsi "soignées" dépenseraient beaucoup d'argent inutilement et, en l'absence d'essais cliniques validés par une instance officielle, prendraient de gros risques pour leur santé.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES STRICTEMENT ENCADRÉS

Mais en France, les travaux scientifiques dans le domaine des cellules souches sont strictement encadrés. Selon la loi de bioéthique de 2004, les recherches ne sont autorisées que « lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable ». Depuis 2006, un décret autorise toutefois la recherche pour une période dérogatoire de cinq ans sur les embryons conçus par fécondation *in vitro* promis à la destruction. Les nouvelles lois de bioéthique, prévues pour 2010, vont-elles modifier la donne? Nombre de scientifiques l'espèrent. Le professeur Philippe Menasché (hôpital Georges-Pompidou, Paris) plaide pour une ouverture de la loi « lorsque les cellules souches adultes ne marchent pas ». André Syrota, directeur de l'Inserm, souhaite la levée



À SAVOIR

Il existe trois lignées souches humaines : les cellules adultes, embryonnaires et pluripotentes induites (iPS). Les cellules adultes sont les seules à faire l'objet d'applications cliniques (greffe de moelle, etc.) et ne posent pas de problème éthique. Les cellules embryonnaires sont récupérées à partir de sang de cordon ombilical ou d'embryon, détruit ensuite. Les iPS, obtenues à partir de cellules de peau reprogrammées, et les cellules embryonnaires peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire. Seule ombre au tableau : elles peuvent devenir cancéreuses.

du moratoire sur les cellules souches embryonnaires humaines, un « enjeu majeur ». D'autres scientifiques s'inquiètent des risques de dérive, au nom du respect de la vie et du refus d'instrumentaliser un être humain. La révision des lois de bioéthique devrait donc sérieusement alimenter le débat public.

Autre piste de recherche, radicalement différente : l'électrostimulation. Elle ne "répare" pas une lésion médullaire mais permet d'en soigner certaines conséquences, comme par exemple les troubles musculaires (dystonie, spasticité), et d'améliorer la qualité de vie du patient. Le principe thérapeutique repose sur la délivrance d'impulsions électriques correctrices à partir d'électrodes positionnées dans la zone déficiente. Cette stimulation dite "profonde" va pallier l'activité électrique défaillante de neurones lésés. C'est une technique délicate dont l'application doit intervenir tôt dans l'évolution de la maladie, c'est-à-dire avant que les neurones ne meurent. Avec les implants cérébraux de nouvelle génération, le patient contrôle lui-même l'activité de l'un ou l'autre de ses membres, corrigeant ainsi les troubles posturaux pénibles liés au manque de mobilité⁽⁶⁾. Les piles du stimulateur étant dorénavant rechargeables (contre précédemment une durée de vie de 2 à 5 ans), il n'y a plus besoin d'interventions chirurgicales régulières. À ce jour, « les résultats thérapeutiques obtenus par la stimulation profonde sont nettement supérieurs à des greffes de cellules embryonnaires, et se maintiennent plusieurs années », constate William Camu, professeur de neurologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris. Et avec l'émergence de nanotubes en carbone destinés à remplacer les connexions cérébrales défectueuses⁽⁷⁾, la neuro-ingénierie devrait encore s'améliorer significativement. Autant de bonnes raisons de suivre attentivement les travaux des chercheurs! ●

Texte Olivier Clot-Faybesse / Photos BSIP

(5) "Thérapie cellulaire : des indications très limitées", *Le Point* du 10/12/2008, www.lepoint.fr

(6) "Des stimulateurs cérébraux contrôlés par le patient", *20 minutes* du 08/12/2008, www.20min.ch

(7) "Des nanotubes pour réparer le cerveau?", *techno-science.net* du 30/12/2008 - "Les pistes des chercheurs pour "réparer" le cerveau" de Denis Sergent, *La Croix* du 08/12/2008, www.la-croix.com

