



Avis commun de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies sur le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches humaines à usage thérapeutique

La production de cellules souches pour le traitement des maladies humaines, initiée dans les laboratoires de recherche et dans les centres hospitalo-universitaires, se développe en France et à l'étranger, dans des start-ups. Elle est en voie d'être reprise par l'industrie pharmaceutique avec l'objectif de développer des médicaments de thérapie innovante (MTI) dépourvus d'effets néfastes, homogènes, reproductibles, efficaces, en quantité suffisante et de coût raisonnable.

Les Académies ont étudié, au sein d'un groupe de travail commun, les conditions de ce changement de paradigme. Leur analyse, détaillée dans un rapport, fait l'objet de cet avis en direction des acteurs du domaine : pouvoirs publics, agences de l'Etat chargées de la réglementation, chercheurs et entrepreneurs.

Les cellules souches à usage thérapeutique

Si l'utilisation thérapeutique des cellules souches a débuté avec les cellules souches multipotentes, essentiellement les cellules souches hématopoïétiques humaines (HSC), médullaires et du sang du cordon, dans le traitement, par greffe allogénique, des aplasies, des leucémies et des maladies génétiques hématologiques, les progrès dans ce domaine ont été considérables dans les dix dernières années. De nouvelles sources de cellules souches comme les cellules souches mésenchymateuses (MSC) et les cellules souches pluripotentes embryonnaires (ESC) ou induites (iPS) ont fait l'objet de nombreux travaux démontrant que leurs propriétés permettent d'envisager leur utilisation thérapeutique. Les iPS sont produites à partir de cellules adultes après reprogrammation en cellules souches, puis différenciation en cellules matures de tous les tissus. Elles sont utilisées à titre autologue chez le donneur dans les maladies génétiques après correction de la mutation, puis réinjection. Du fait de leur capacité de production de masse et de l'absence de questionnement éthique, elles représentent la matière première de la fabrication industrielle de cellules souches à usage thérapeutique

malgré le double inconvénient d'être instables génétiquement et immunogènes. Aussi sont-elles largement utilisées dans des essais de thérapie régénératrice, en particulier dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Leurs usages in vitro sont nombreux : modélisation de maladies humaines à partir des cellules cutanées des patients et obtention de cellules témoins par correction de la mutation afin de cribler les médicaments, création d'organoïdes à 3 dimensions comme nouvelle voie à la transplantation d'organes, génération d'hématies très utiles chez les malades alloimmunisés ou porteurs de phénotypes rares.

Le passage à la production industrielle

Ces travaux initiés à l'hôpital et dans les laboratoires de recherche académiques se sont développés dans des **start-ups** souvent créées par des chercheurs. La production industrielle des produits les plus prometteurs constitue l'étape suivante. Elle est réservée à l'industrie pharmaceutique et aux établissements de soins ou de transfusion sanguine ayant créé un groupement d'intérêt économique et nécessite l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Les conditions à remplir afin de passer à l'étape industrielle sont nombreuses : 1- disposer de bioréacteurs assurant une production de masse et maîtriser les techniques de préparation du produit assurant son homogénéité et la reproductibilité de ses qualités ; 2- standardiser les matières premières servant à la préparation des milieux de culture ; 3- obtenir un brevet ou la liberté d'exploitation garantissant l'antériorité des procédés de production ou, à défaut, préserver le secret dans les protocoles de fabrication. ; 4- maîtriser le coût de fabrication ; 5- développer des procédés industriels conformes à la réglementation européenne concernant les « Advanced Therapy Medicinal Products » et respecter les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments à usage humain par un établissement pharmaceutique. Les petites structures se heurtant à ces difficultés peuvent faire appel à des plateformes publiques ou privées de multi-partenariat comme, en France, « Cell for cure » mis en place par le groupe LFB, entreprise publique, et Ypo-Skesi créé par l'I-Stem (AFM-Téléthon). Ces plateformes peuvent sélectionner les patients, reprogrammer et immortaliser les iPS, produire des lignées témoins isogéniques, créer des banques de cellules différenciées, le tout disponible sur catalogue, et donner des conseils pour la préparation des dossiers réglementaires.

Le développement des cellules souches à usage thérapeutique dans notre pays repose sur une centaine d'équipes académiques, une dizaine de start-ups, et à un moindre degré sur l'industrie pharmaceutique encore au stade des projets. Seul, le groupe l'Oréal travaille activement dans le domaine des cellules souches de la peau, essentiellement avec la société

Episkin qu'il a créé. Les MTI obtenus en France ont fait l'objet d'un nombre limité d'essais thérapeutiques allant jusqu'aux phases II/III, chaque essai concernant une trentaine de patients.

La situation dans d'autres pays souligne notre retard. Dix produits « cellules souches » sont aujourd'hui sur le marché dont aucun en France et une vingtaine de produits d'ingénierie tissulaire dont deux commercialisés en France, mais non remboursés par l'Assurance maladie.

La production de cellules souches et les recherches dans le domaine soulèvent des problèmes éthiques auxquels l'« International Society for Stem Cell Research » a tenté de donner des réponses. En plus des questionnements posés par l'utilisation des ESC soumis en France à la réglementation de la dernière loi de bioéthique, d'autres directives concernent la phase industrielle. Y sont spécifiés en particulier l'obligation de déclarer tous les essais thérapeutiques convaincants ou non dans un registre consultable par tous et la demande aux scientifiques et aux médias de présenter des rapports complets des essais incluant échecs et complications.

Le Président
de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur Christian CHATELAIN

Le Président
de l'Académie des Technologies

Professeur Bruno JARRY