

Compte rendu de la séance dédiée à « L'utilisation des cellules mésenchymateuses (CSM) en médecine régénératrice »

Jacques CAEN * et Georges UZAN **

La séance a débuté par une introduction, donnée par **Georges Uzan**, Directeur de l'Inserm UMRS 1197, qui a présenté les grandes lignes caractérisant les CSM : — leur propriétés physiologiques en tant qu'éléments essentiels de la « niche » des cellules souches ; — leur capacité de sécréter, notamment par l'intermédiaire de micro-vésicules, de nombreux facteurs agissant sur la survie et la prolifération cellulaire ; — leur capacité immuno-modulatrice et anti-inflammatoires. L'ensemble de ces propriétés fait de ces cellules un outil indispensable en médecine régénératrice. Les communications qui ont été données lors de cette séance illustrent différentes applications utilisant ces cellules.

La première communication a été donnée par **Jean-Jacques Lataillade**, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Centre de Transfusion Sanguine des Armées, Département Médicaments de Thérapies Innovantes. Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Département Soutien Médico-Chirurgical des Forces, Inserm UMRS 1197. La communication portait sur les **Nouveaux modes d'action des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) par sécrétion de microvésicules/exosomes : application au traitement du choc septique.**

Les exosomes sont de petites vésicules membranaires pouvant être sécrétées *in vitro* par la plupart des types de cellules. Ils pourraient jouer des rôles de « messagers intercellulaires », transférant divers types d'informations ou signaux (microARN et protéines) entre les cellules. Ceux dérivés des CSM, pourraient éventuellement être utilisés à la place des cellules elles-mêmes en médecine régénérative, car ils semblent détenir les propriétés bénéfiques des cellules dont ils sont issus. Ces exosomes pourraient conserver la capacité de migration vers les sites d'inflammation et être efficaces dans la réparation des tissus et dans la modulation de la réponse immunitaire.

Jean-Jacques Lataillade a montré des résultats préliminaires mais prometteurs sur l'utilisation d'exosomes obtenus à partir ce CSM de placenta dans un modèle de choc septique développé chez la souris. Les résultats montrent entre autre que

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Inserm UMRS 1197.

lorsque ces exosomes sont injectés dans ce modèle de souris, l'adhérence des leucocytes à l'endothélium est fortement diminuée, indiquant une diminution de la réaction inflammatoire chez ces souris. Cet effet observé avec les exosomes est du même ordre que celui observé avec les CSM qui les produisent.

Jean-Jacques Lataillade a également présenté son laboratoire et sa capacité à produire des CSM de grade clinique destiné à la thérapie cellulaire.

La deuxième présentation a été donnée par **Antoine Durrbach**, Néphrologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Inserm UMRS 1197, sur le **Rôle immunomodulateur des CSM, leur intérêt dans les greffes (modèle greffes rénales)**.

Dans les maladies rénales en phase terminale, la thérapie la plus efficace à ce jour est la transplantation rénale. Cependant, la transplantation allogénique est associée à rejet cellulaire et la production d'anticorps, ce qui altère le métabolisme rénal et la réparation. À ce jour, aucun traitement n'est disponible pour contrôler le rejet chronique.

Antoine Durrbach et son équipe ont démontré que CSM de la moelle osseuse dérivés ou périnatales peuvent contrôler la plupart des acteurs de la réponse allogénique cellulaire par contact ou par la sécrétion de facteurs solubles tels que les prostaglandines, l'IL-10, TGF β , ou HLA-G. Les CSM régulent les lymphocytes B et la production d'anticorps, comme cela a été montré dans un modèle de souris auto-immunes. Un essai clinique sera prochainement développé, qui utilisera les CSM pour réduire le rejet aigu et qui permettra de diminuer les doses d'immunosuppresseurs et / ou d'autres traitements donnés pour le rejet chronique.

La troisième présentation a été donnée par **Zhong Chao Han**, Institut d'Hématologie, Tianjin, Chine, sur l'**intérêt clinique des CSM dans les insuffisances médullaires**.

Dans certaines conditions, comme par exemple dans le traitement des leucémies, les cellules souches sanguines, situées dans la moelle osseuse sont détruites, conduisant à une aplasie. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques compatibles immunologiquement permet de traiter cette aplasie, mais ce traitement comporte des risques, notamment une réaction de rejet du greffon contre l'hôte (GVH), dont les conséquences sont très graves.

Les CSM sont très utiles dans ce contexte, grâce à deux de leurs propriétés principales :

1. — elles font partie de la niche des cellules souches hématopoïétiques de la moelle, et chez les patients aplasiques, ou la niche est fortement endommagée, la greffe de CSM permet de réparer cette niche ;
- 2 — grâce à leurs propriétés immuno-modulatrices, les CSM limitent la GVH. Ainsi, la co-greffe de MSC et de cellules souches hématopoïétiques permet une prise de greffe bien plus efficace, moins risquée, et une sortie d'aplasie plus rapide. Zhong Chao Han a démontré qu'une sous population de CSM exprimant la molécule membranaire CD106 avait des propriétés immuno-suppressives bien supérieure à la population générale. Cette population,

fortement représentée dans les CSM périnatales, notamment placentaire, sont donc particulièrement intéressantes pour les applications thérapeutiques où l'immunosuppression constitue un paramètre important.

Jacques Caen, Membre de l'Académie nationale de médecine, a donné la **conclusion** de la séance.

Il a présenté le nombre d'essais cliniques utilisant les CSM, réalisés dans les différents pays industrialisés, et montré que la Chine est pionnière dans ce domaine, notamment pour l'utilisation de CSM périnatales. D'autres pays, comme les États Unis sont dans la course, mais la France prend du retard.

Jacques Caen a insisté sur le fait qu'il fallait stimuler la recherche dans ce domaine, pour rattraper ce retard, afin de préserver son indépendance dans les domaines cliniques et industriels.

