

Greffe de peau : le coup médiatique d'une équipe financée par le Téléthon

Article rédigé par *Pierre-Olivier Arduin**, le 04 décembre 2009

L'étude a été présentée comme une première d'importance par la quasi-totalité des grands quotidiens nationaux [1]. L'équipe de l'Institut I-Stem dirigée par Marc Peschanski et Christine Baldeschi (Université d'Evry, Inserm UEVE U861, I-Stem, AFM) est en effet parvenue à reconstituer un épiderme humain mature à partir de cellules souches embryonnaires. Ses résultats viennent d'être publiés dans la prestigieuse revue médicale *The Lancet*. Le communiqué de presse précise que ce travail de recherche a été financé notamment grâce aux dons du Téléthon [2].

Sur un plan purement technique, il s'agit incontestablement d'une réussite. L'équipe d'I-Stem a abouti à la constitution d'un épiderme humain pluristratifié à partir de deux lignées de cellules souches embryonnaires (ES) obtenues après destruction d'embryons humains et connues sous les codes SA01 (Cellartis, Göteborg, Suède) et H9 (Wicell, Madison, USA) [3].

Mises en culture pendant 40 jours, les cellules ES ont été orientées vers un destin épidermique grâce à des cellules nourricières (fibroblastes murins) et des ingrédients moléculaires appropriés (insuline, vitamine C,...). Stimulées par ce bain de culture, les cellules souches embryonnaires se sont engagées dans un processus de différenciation qui leur a permis d'acquérir l'ensemble des marqueurs protéiques de kératinocytes adultes, les cellules de base d'un épithélium de peau. Composant plus de 90 % de l'épiderme, ces cellules ont pour fonction principale de synthétiser la kératine – d'où leur dénomination – une molécule indispensable pour rendre la peau imperméable et protectrice de notre milieu intérieur.

Une prouesse technique...

Au final, les chercheurs français ont pu stabiliser des populations homogènes de kératinocytes exprimant les gènes spécifiques de cellules de peau normales (kératines 14 et 5, intégrines alpha 6 et bêta 4, collagène VII,...). L'expérimentation *in vitro* a enfin montré que, placés sur une matrice artificielle, les entités cellulaires obtenues étaient capables de reconstituer les différentes couches d'un épiderme humain (couches basale, épineuse, granuleuse et cornée).

Les biologistes d'I-Stem ont ensuite greffé ces ensembles cellulaires obtenus *in vitro* chez des souris dites *nude* ou immunodéprimées (afin d'éviter le rejet de la greffe) montrant 12 semaines plus tard que le tissu *in vivo* avait encore toutes les caractéristiques d'une peau adulte humaine. Ils ont également affirmé qu'ils exploreraient sans aucun doute les qualités des cellules adultes reprogrammées dites iPS afin de parvenir au même résultat.

Dans son communiqué de presse, l'équipe dirigée par le professeur Peschanski se félicite que la recherche sur les cellules souches avance à grands pas et que les perspectives de ce travail sont grandes. En effet, pour les chercheurs français, ces cellules *toutes prêtes* seront proposées afin de produire des cellules de l'épiderme pour le traitement des grands brûlés mais également pour d'autres pathologies cutanées telles que les dermatoses d'origine génétique.

Le docteur Marie-Line Barbet évoque des retombées dans le traitement des épidermolyses bulleuses, une redoutable maladie génétique de la peau dont nous allons reparler [4]. Pour la responsable de ce travail, Catherine Baldeschi, pas de doute : Les kératinocytes obtenus à partir de cellules souches embryonnaires peuvent donc trouver une application clinique *immédiate*. Il n'en fallait pas plus pour que l'ensemble des journalistes spécialisés conclut que la prise en charge des grands brûlés et des malades atteints de génodermatoses était révolutionnée par cette percée spectaculaire.

... pas une avancée scientifique

L'honnêteté scientifique et médicale convient de nuancer fortement cet enthousiasme auquel certains médias nous ont malheureusement habitués.

Transformer des cellules souches embryonnaires en cellules épidermiques est une prouesse technique mais aucunement une avancée scientifique. Par définition les cellules ES sont capables de se différencier en tous les tissus d'un organisme adulte, peau y compris. Il suffit de mettre au point les protocoles pharmacologiques adéquats pour parvenir à forcer la spécialisation des cellules embryonnaires, ce qu'a tout à fait bien réussi l'équipe d'I-Stem.

Sur le plan clinique, ce travail n'apporte rien de nouveau et ne saurait être monté en épingle pour susciter de faux espoirs. L'expérience de greffe *in vivo* a été réalisée sur cinq souris dont le système immunitaire n'était pas opérationnel. Aucune agence ou comité d'éthique au monde ne délivrera la moindre autorisation pour appliquer un tel protocole chez l'homme. D'abord en raison du nombre ridiculement faible de souris testées.

Mais avant tout parce que les malades pour lesquels on espère une amélioration des traitements ne sont pas eux-mêmes immunodéprimés. La communauté scientifique sait parfaitement que le premier handicap des cellules embryonnaires greffées est d'entraîner une réaction de rejet de la part de l'organisme receveur. Toujours sur le plan de la sécurité, la niche cellulaire choisie pour nourrir les cellules ES, des fibroblastes murins, constitue également un obstacle. Il est absolument proscrit d'injecter chez des êtres humains des cellules qui auraient été en contact avec du matériel cellulaire ou moléculaire animal.

Contre-performance

Mais le principal problème qui n'a guère été affronté est celui de la prolifération cancéreuse. Les souris n'ont été observées que 12 semaines (et non 12 mois comme le rapporte le *Journal international de médecine* du 27 novembre). Est-ce une période assez longue pour conclure à l'absence de risque tumoral ? Comme l'a rappelé magistralement Mgr Jacques Suaudeau, directeur scientifique de l'Académie pontificale pour la Vie, lors du congrès de Monaco sur les cellules souches adultes, les cellules ES ont un profil biocellulaire très proche des cellules cancéreuses qui en font par définition les candidates idéales pour générer des tumeurs, une contre-performance régulièrement retrouvée dans les expériences animales. C'est d'ailleurs l'une des raisons de l'arrêt temporaire de l'essai humain programmé par la firme américaine *Geron* à la demande de la *Food and Drug Administration* en août dernier.

Quant aux cellules iPS (*induced pluripotent stem cell*) dont Christine Baldeschi et Marc Peschanski vantent les propriétés de pluripotence, on souscrit bien évidemment à leur analyse. On ne redira jamais assez qu'elles ont en effet rendu totalement obsolète la recherche sur l'embryon en proposant une *alternative scientifique in vitro* qui ne souffre aucune comparaison [5]. Faisons donc ici deux remarques importantes. Parce qu'il était en effet parfaitement envisageable d'obtenir le même résultat avec les cellules iPS sans détruire d'embryons, on ne voit pas pourquoi une fois de plus, le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'est permis d'accorder son autorisation à une équipe scientifique au mépris de la loi française. Seconde remarque, si la reprogrammation cellulaire est l'outil idéal pour des études de très haut niveau en laboratoire, le concept ne permet pas encore de passer à une application clinique chez l'homme. Parce que justement les iPS sont dotées des mêmes caractéristiques que les cellules embryonnaires, elles possèdent elles aussi par définition le défaut de générer des tumeurs comme l'a rappelé très clairement Mgr Suaudeau.

Grefe d'épiderme : l'alternative responsable

En nous intéressant à présent aux perspectives thérapeutiques, nous voudrions remettre les pendules à l'heure. Les médecins et les scientifiques n'ont pas attendu la recherche sur l'embryon pour parvenir à d'authentiques succès en matière de traitement de pathologies de la peau. C'est tout l'intérêt du second Congrès international sur la recherche responsable qui vient de se tenir dans la Principauté de Monaco d'avoir une fois de plus dévoilé les horizons prometteurs dans le champ des cellules souches adultes [6]. En ce qui concerne le traitement des personnes gravement brûlées ou irradiées, il revient au professeur Jean-Jacques Lataillade d'avoir fait part à Monaco des derniers progrès réalisés par son équipe de l'hôpital militaire Percy de Clamart. La thérapie des grands brûlés, qui bénéficient aujourd'hui de traitements cellulaires taillés sur mesure, est parfaitement codifiée.

Depuis que l'Américain Howard Green, biologiste de renom au Massachusetts Institute of Technology de Boston, a mis au point la technique de culture d'épiderme, il est en effet possible d'obtenir un épithélium pluristratifié d'une surface de près de 2 mètres carrés à partir de quelques centimètres de peau saine. Le procédé repose sur l'expansion en laboratoire des propres cellules souches de peau du patient en vue de les lui greffer. Le professeur Lataillade a réussi à améliorer la prise de la greffe en limitant les processus inflammatoires qui entravaient la qualité de la cicatrisation. Pour cela, il a injecté des cellules souches dites mésenchymateuses dans le derme sous-jacent du malade. Aujourd'hui, avec un recul de un à quatre ans selon les cas, nous avons obtenu une bonne cicatrisation, sans retour de l'inflammation. Nous pouvons aujourd'hui confirmer l'efficacité de cette technique en clinique humaine [7], indique Jean-Jacques Lataillade dans *La Croix*. À cette fin, son équipe a isolé ces cellules souches mésenchymateuses (CSM) dans la moelle osseuse, mais également dans la muqueuse gingivale et le sang de cordon. Lataillade est d'ailleurs un des meilleurs spécialistes français dans l'isolement et l'obtention de CSM de grade clinique.

En partenariat avec la société *L'Oréal* qui sait produire des peaux pour tester en laboratoire ses molécules cosmétiques, l'équipe de Percy est en train de développer une unité de thérapie cellulaire cutanée qui permettra de se passer de l'expertise des Américains et d'alléger ainsi la logistique. Théoriquement, il faut en effet 23 jours pour que la *Genzyme Tissue Repair* basée à Boston fournisse une peau mature selon la méthode de Green. Pendant ce laps de temps, le malade est particulièrement vulnérable à la déshydratation et aux infections qui peuvent lui être fatales. Ce sont en général des greffes de peau issues de personnes décédées qui jouent le rôle de pansement protecteur en attendant que puisse être réalisée l'autogreffe. Marc Peschanski et Catherine Baldeschi ont estimé pouvoir s'en passer si l'on parvenait à utiliser leur substitut de peau d'origine embryonnaire.

Or, dans les deux cas, se pose le problème du rejet tissulaire par le système immunitaire du receveur. L'idée beaucoup plus intelligente du professeur Lataillade que nous avons interrogé sur ce point à Monaco est de constituer des banques d'épiderme à partir de certains critères HLA déterminés (qui commandent le rejet des greffons). En sélectionnant plusieurs centaines de donneurs exprimant certains antigènes HLA bien précis limitant la réaction immunitaire, on pourrait bénéficier de pansements cellulaires bien plus intéressants que des tissus d'origine embryonnaire. Il faudrait en effet détruire des milliers d'embryons pour espérer parvenir à une diversité antigénique aussi importante qu'avec des donneurs adultes.

Venons-en enfin aux dermatoses d'origine génétique dont l'épidermolyse bulleuse citée par le *Journal international de médecine* après l'étude de Peschanski.

Pathologie très invalidante et douloureuse, cette maladie est due à la mutation du gène pilotant la fabrication du collagène VII dont on se souvient qu'il est un des marqueurs spécifiques des kératinocytes. Son absence conduit à une fragilité importante de la jointure entre la couche superficielle de la peau, l'épiderme, avec celle plus profonde du derme, entraînant la formation de bulles sur la peau des malades dont l'espérance de vie ne dépasse pas 30 ans. Le docteur John Wagner de l'Université de Minneapolis, présent lui aussi à Monaco, a découvert une population de cellules souches mésenchymateuses bien particulière puisqu'elle sont capables de synthétiser le collagène de type VII. L'autorisation de la *Food and Drug Administration* en poche, il a débuté les essais cliniques chez 7 enfants dont 6 souffraient en plus d'une autre maladie. *La Croix* en fait le compte-rendu :

À l'arrivée, deux des patients sont décédés, le premier des suites d'une cardiomyopathie aiguë, le second d'une infection pulmonaire chronique. En revanche, les cinq autres sont toujours vivants et présentent "tous une amélioration notoire" commente John Wagner. Il a fallu attendre environ deux mois pour qu'on observe la formation de collagène arrimant les deux couches de la peau. Aujourd'hui, l'état de la peau du plus ancien patient greffé (771 jours) s'améliore toujours. "Ces résultats montrent que les cellules souches adultes peuvent déjà traiter certaines pathologies génétiques" ajoute John Wagner. Contrairement aux cellules souches embryonnaires qui n'ont pas encore d'application en clinique humaine. En outre, "les cellules souches adultes ne nécessitent pas la destruction d'embryons, leur usage ne pose pas de problèmes éthiques majeurs", a-t-il poursuivi (*La Croix*, 1er décembre 2009).

Forts de toutes ces observations, nous voudrions conclure.

Le travail de l'Institut I-Stem, financé pour partie par le Téléthon, est irrecevable sur le plan éthique et légal. Faudra-t-il donc encore redire ici que la recherche sur l'embryon est interdite en France ? Précisément, il ne peut être dérogé de manière exceptionnelle à ce principe que si le protocole expérimental est susceptible de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivi pas une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques (art. L. 2151-5 du CSP).

Or *in vitro* ou en laboratoire, l'étude d'I-Stem aurait pu être menée à partir de cellules reprogrammées iPS. *In vivo* ou en clinique, avant même d'avoir abouti au moindre résultat chez l'homme, le travail de l'équipe du professeur Peschanski est déjà dépassé par les avancées scientifiques établies à partir de cellules souches adultes, et ce pour l'indication des mêmes pathologies humaines qu'elle prétend traiter [8].

La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines est au cœur des débats sur les lois de bioéthique, écrivent les responsables de ce travail dans un encadré figurant dans le communiqué de presse final. Auraient-ils voulu influencer le législateur pour lever l'interdit de principe qui pèse sur la recherche sur l'embryon qu'ils ne s'y seraient pas pris autrement.

[1] Cf. par exemple *Le Figaro*, Un épiderme humain pour les grands brûlés, 21 novembre 2009 ; *Le Monde*, Les cellules souches font peau neuve, 21 novembre 2009 ; *Slate.fr*, Peaux humaines garanties d'origine embryonnaire, 20 novembre 2009,...

[2] Communiqué de presse, [Première reconstitution d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines](#), Paris, 20 novembre 2009.

[3] Guenou H, Nissan X, Larcher F, Feteira J, Lemaître G, Saidani M, Del Rio M, Barrault C, Bernard F-X, Peschanski M, Baldeschi C et Waksman G (décédé en 2007). Human embryonic stem cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis : a preclinical study. *The Lancet* 2009 ; 374 : 1745-1753.

[4] Dr Marie-Line Barbet, *Cellules souches embryonnaires, un espoir pour les grands brûlés*, Journal international de médecine, 27 novembre 2009, www.jim.fr.

[5] À ce propos, il faut lire d'urgence le dernier livre de Jean-marie Le Méné, *La crise de conscience bioéthique*, Salvator, 2009, pp. 67-112.

[6] Après le premier Congrès sur les cellules souches non embryonnaires qui s'était tenu à Rome en septembre 2006 et avait présenté en avant première les résultats révolutionnaires du professeur Yamanaka sur la reprogrammation cellulaire, l'Académie pontificale pour la Vie, la Fondation Jérôme Lejeune et la Fédération internationale des associations de médecins catholiques, en collaboration avec le comité de bioéthique de Monaco, ont à nouveau réussi le pari de porter à la connaissance de tous, les progrès enregistrés par des chercheurs venus du monde entier en matière de cellules souches adultes.

[7] Denis Sergent, Des reconstructions de peau ont été réussies grâce à des cellules souches adultes , *La Croix*, 1er décembre 2009.

[8] Pour éviter ce genre de dérive, le sénateur Marie-Thérèse Hermange a proposé à la tribune du congrès de Monaco que soit conduit un bilan comparatif précis des cellules embryonnaires/non embryonnaires pour que les responsables politiques ne légifèrent pas sous le coup de l'émotion médiatique. Mgr Suaudeau a décrypté le gonflage artificiel de promesses excessives visant à justifier le moindre mal, l'emballement de certains scientifiques appâtés par le gain ou la gloire. Il propose que seuls les résultats concrets soient divulgués dans les médias et non les travaux reposant en partie sur de vains espoirs. Jean-Marie Le Méné a demandé à ce que les fonds soient attribués uniquement à des recherches efficaces et éthiques – n'est-ce pas le but de la bioéthique ? – car les dépenses inutiles affaiblissent les dépenses nécessaires.
