

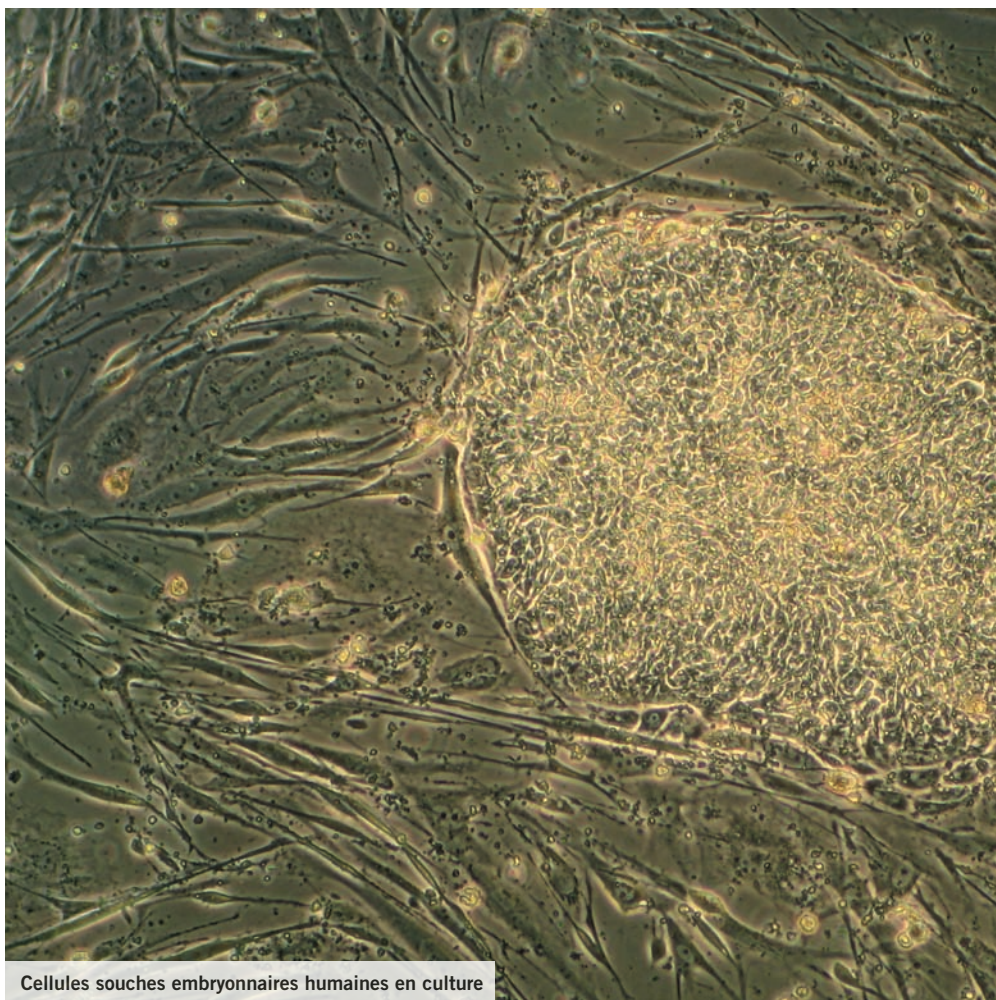
De la peau humaine à partir de cellules souches embryonnaires

Une équipe française vient d'annoncer dans les colonnes du *Lancet*¹ avoir mis au point un procédé permettant de créer une forme de substitut de peau à partir de cellules souches embryonnaires humaines. Selon ces chercheurs, dirigés par le Dr Christine Baldeschi (Institut national français de la santé et de la recherche médicale), ce procédé pourra avoir une application thérapeutique en permettant notamment la prise en charge temporaire des grands brûlés.

On sait que, depuis plus de vingt ans, le traitement des grands brûlés a bénéficié des progrès majeurs accomplis en matière de thérapie cellulaire avec la mise en culture de kératinocytes des patients; mise en culture suivie de la greffe des tissus obtenus en laboratoire. Efficace et donnant des résultats souvent spectaculaires, cette approche thérapeutique se heurte toutefois aux délais nécessaires pour obtenir suffisamment de tis-

sus cutanés destinés à recouvrir les lésions; une période généralement de trois semaines durant laquelle les patients sont exposés à des risques infectieux et de déshydratation. «Une peau décellularisée provenant de personnes décédées peut être utilisée comme substitut durant cette période mais les ressources sont ici limitées et le tissu est souvent rejeté par l'organisme de la personne ainsi greffée», résume *The Lancet*.

Pour tenter de fournir une solution à ce problème thérapeutique, on a cherché à développer des sortes de matrices synthétiques inertes ou biosynthétiques. Mais, souligne encore *The Lancet*, ces substituts n'ont pas permis, chez les grands brûlés, de remplacer la peau de personnes décédées compte tenu des risques de rejet et de ceux de transmission de pathologie du fait de la présence de collagène d'origine bovine ou de cellules allogéniques.



Cellules souches embryonnaires humaines en culture

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail des chercheurs français. Ils ont développé une nouvelle approche pour mettre au point des substituts cutanés temporaires en créant, à partir de cellules souches embryonnaires humaines transformées en kératinocytes, un épiderme pluristratifié dans l'attente de la greffe autologue. Les auteurs rappellent que les cellules souches embryonnaires humaines offrent l'avantage de pouvoir se multiplier de manière indéfinie et qu'il est possible d'obtenir *in vitro* leur différenciation dans tous les phénotypes cellulaires de l'organisme. Ce sont, on le sait, ces caractéristiques qui justifient les approches de thérapie cellulaire vis-à-vis de pathologie comme les maladies neurodégénératives de Parkinson ou de Huntington, le diabète ou encore l'insuffisance cardiaque après ischémie. Les mêmes auteurs soulignent aussi que le développement des travaux dans ce domaine est suffisamment rapide pour que la Food and Drug américaine vienne d'autoriser un premier essai clinique chez des personnes souffrant de lésions traumatiques de la moelle épinière.

Une étude, publiée en 2003, avait déjà montré chez la souris qu'il était possible de

créer un équivalent cutané à partir de cellules souches embryonnaires. Par la suite, différentes tentatives de différenciation avaient été effectuées sans toutefois permettre d'obtenir des kératinocytes fonctionnels. Les chercheurs ont ici travaillé à partir de deux lignées de cellules souches embryonnaires humaines connues sous les dénominations de SA01 (Cellartis, Göteborg, Suède) et H9 (Wicell, Madison, Etats-Unis) cultivées durant 40 jours sur des fibroblastes murins. Les différents «ingrédients» moléculaires du milieu de culture et une série de manipulations ont permis d'obtenir progressivement une différenciation cellulaire (caractérisée à l'échelon moléculaire par différentes techniques) en kératinocytes; et les chercheurs expliquent d'autre part avoir pu établir que ces mêmes kératinocytes ont, au final, la capacité fonctionnelle *in vitro* et *in vivo* de «construire» un épiderme humain.

Le caractère homogène de la population cellulaire ainsi obtenu a également été démontré à partir des caractéristiques phénotypiques des kératinocytes. Et les niveaux d'expression d'une série de gènes spécifiques (codant pour kératine 14 et 5, intégrine $\alpha 6$ et $\beta 4$, collagène VII, et laminine 5) sont identiques à ceux des kératinocytes normaux.

Cette population cellulaire a ensuite été «semée» sur une matrice artificielle formant de la sorte un épiderme pluristratifié. Les marqueurs plus tardifs de la différenciation épidermique ont aussi pu être obtenus, tout se passant comme si l'on pouvait reproduire *in vitro* les différentes étapes de la différenciation existant *in vivo*. Des greffes de ces constructions cellulaires ont ensuite été faites chez des souris immunodéprimées démontrant, au bout de douze semaines qu'elles avaient toutes les caractéristiques de la peau humaine mature.

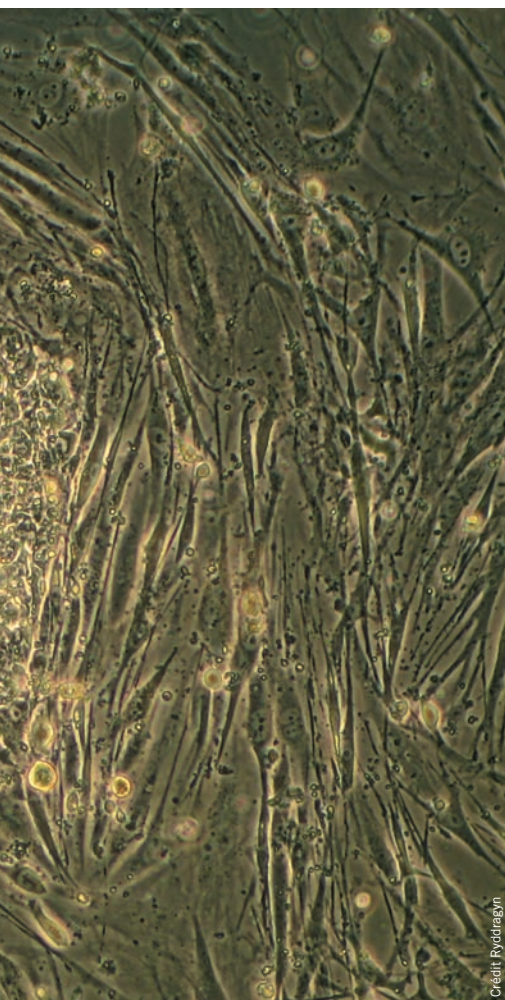
Prochaine étape: démontrer si cette peau créée à partir de cellules souches embryonnaires pourra effectivement fournir un substitut thérapeutique dans l'attente de la réalisation des autogreffes chez les grands brûlés. Une autre perspective pourrait être l'utilisation de cette peau pour des greffes permanentes chez les personnes pour lesquelles de telles autogreffes ne peuvent être réalisées.

Dans un commentaire accompagnant cette publication, les Drs Holger Schlüter et Pritinder Kaur (Epithelial Stem Cell Biology Laboratory, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australie) soulignent l'apport de ce travail qui, selon eux, fournit bel et bien la «preuve de principe» que des greffes sont possibles à partir de kératinocytes dérivés de cellules souches embryonnaires, technique qui devrait réduire les risques de

rejet. Tout en rappelant qu'il convient maintenant d'élaborer des règles de «bonnes pratiques» (avec notamment standardisation des procédures) pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité du procédé, ces deux spécialistes pensent que des premiers essais cliniques devraient prochainement être menés qu'il s'agisse de personnes gravement brûlées ou d'autres souffrant, par exemple d'épidermolyse bulleuse.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

- 1 Guenou H, Nissan X, Larcher F, et al. Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: A preclinical study. *Lancet* 2009;374:1745-53.



Crédit: Fydragsm