

# Table des matières

<b>Remerciements</b> . . . . .	1
<b>Introduction</b> . . . . .	3
<b>Chapitre 1. Définition et classification des cellules souches</b> . . . . .	5
1.1. Deux caractéristiques propres aux cellules souches . . . . .	6
1.1.1. Une capacité de multiplication à l’infini : l’autorenouvellement . . . . .	6
1.1.2. Une capacité de spécialisation : la différenciation . . . . .	8
1.2. Les cellules souches adultes ou spécifiques d’un tissu . . . . .	10
1.2.1. Les cellules souches de la moelle osseuse . . . . .	10
1.2.1.1. Les cellules souches sanguines . . . . .	10
1.2.1.2. Les cellules souches mésenchymateuses . . . . .	12
1.2.2. Les cellules souches du cordon ombilical . . . . .	14
1.2.3. Les cellules souches de l’intestin . . . . .	14
1.2.4. Les cellules souches neurales . . . . .	16
1.2.5. Les cellules souches du tissu adipeux . . . . .	17
1.2.6. Les cellules souches du muscle squelettique et du muscle cardiaque . . . . .	19
1.2.6.1. Les cellules souches du muscle squelettique . . . . .	19
1.2.6.2. Les cellules souches du muscle cardiaque . . . . .	21
1.2.7. Les cellules souches de la peau . . . . .	22
1.3. Les cellules souches issues de l’embryon . . . . .	25
1.3.1. Des cellules souches embryonnaires pluripotentes . . . . .	25
1.3.2. L’état fondamental de la pluripotence . . . . .	27
1.3.2.1. L’état fondamental des cellules souches embryonnaires de souris . . . . .	28

1.3.2.2. L'état fondamental des cellules souches embryonnaires humaines . . . . .	29
1.3.3. Une distinction nouvelle entre la pluripotence naïve et amorcée chez la souris . . . . .	29
1.3.3.1. Les cellules souches de l'épiblaste . . . . .	31
1.3.3.2. Les conditions de la pluripotence naïve. . . . .	31
1.3.3.3. Les conditions de la pluripotence amorcée. . . . .	32
1.3.4. Quid de la pluripotence des cellules souches de l'embryon humain ? . . . . .	34
1.3.4.1. Un état de pluripotence moins amorcée chez les cellules humaines . . . . .	34
1.3.4.2. Une divergence entre épiblastes humains et murins . . . . .	35
1.4. Les cellules souches pluripotentes induites . . . . .	37
1.4.1. La découverte des cellules souches pluripotentes induites . . . . .	37
1.4.1.1. Les premières cellules pluripotentes induites de souris . . . . .	38
1.4.1.2. Les premières cellules pluripotentes induites humaines . . . . .	39
1.4.2. Les facteurs-clés de la pluripotence . . . . .	39
1.4.3. Le mécanisme de reprogrammation . . . . .	42
1.4.4. Les preuves de concept d'une utilité thérapeutique des cellules pluripotentes induites . . . . .	44
1.4.4.1. Le modèle murin de l'anémie falciforme. . . . .	44
1.4.4.2. Les travaux d'Okano sur les lésions de la moelle épinière . . . . .	45

## **Chapitre 2. Les cellules souches comme plateforme expérimentale nécessaire en recherche médicale . . . . .**

2.1. Un outil de modélisation des pathologies humaines . . . . .	48
2.1.1. Une identification du phénotype de la pathologie grâce aux cellules souches . . . . .	49
2.1.2. Une multiplicité d'approches possibles des pathologies . . . . .	50
2.1.2.1. Le cas complexe de la maladie d'Alzheimer. . . . .	51
2.1.2.2. Le cas des maladies à déclenchement tardif . . . . .	53
2.1.3. Une modélisation applicable également aux désordres épigénétiques . . . . .	55
2.2. Un outil de criblage pharmaceutique . . . . .	56
2.2.1. Une stratégie d'approche du criblage à haut débit. . . . .	57
2.2.2. Une recherche de médicaments contre les maladies neurologiques . . . . .	58
2.2.3. La restauration de l'expression de la protéine IKBKAP dans la dysautonomie familiale. . . . .	60
2.2.4. Un exemple de recherche translationnelle : la SLA . . . . .	61

2.3. Un outil de toxicologie prédictive dans l'industrie pharmaceutique . . .	63
2.3.1. Les cellules souches révélatrices de cardiotoxicité . . . . .	64
2.3.1.1. L'évaluation de la cardiotoxicité des médicaments . . . . .	65
2.3.1.2. Le cas particulier des médicaments destinés aux patients cardiaques . . . . .	66
2.3.2. Les cellules souches révélatrices d'hépatotoxicité . . . . .	67

### Chapitre 3. Les cellules souches au cœur

<b>de la thérapie cellulaire . . . . .</b>	<b>71</b>
3.1. Les cellules souches sanguines, pionnières de la thérapie cellulaire . . .	72
3.1.1. Les cellules souches sanguines de la moelle osseuse . . . . .	73
3.1.1.1. Autogreffe ou greffe autologue . . . . .	74
3.1.1.2. Allogreffe ou greffe allogénique . . . . .	75
3.1.2. Les cellules souches sanguines du sang fœto-placentaire . . . . .	76
3.1.2.1. La récolte de cellules souches sanguines du sang fœto-placentaire . . . . .	77
3.1.2.2. Le cordon ombilical, une précieuse source de cellules souches sanguines . . . . .	77
3.2. Les cellules souches de peau . . . . .	78
3.2.1. La structure de la peau . . . . .	79
3.2.2. La reconstruction d'une peau humaine simplifiée . . . . .	80
3.2.3. La reconstruction de la peau en constante évolution . . . . .	81
3.2.3.1. Le modèle de peau reconstruite <i>in vitro</i> . . . . .	82
3.2.3.2. Les techniques utilisées en clinique humaine . . . . .	83
3.2.3.3. Vers une peau totale reconstruite . . . . .	84
3.3. Les cellules souches au cœur de la recherche clinique . . . . .	85
3.3.1. L'état d'avancement des essais cliniques à l'échelle mondiale (janvier 2017) . . . . .	85
3.3.2. Le premier médicament de thérapie cellulaire autorisé en Europe, Holoclar . . . . .	88
3.3.3. Les essais cliniques en cours à base de cellules souches embryonnaires humaines . . . . .	89
3.3.3.1. La première étude mondiale sur les lésions de la moelle épinière lancée par Geron . . . . .	90
3.3.3.2. Les résultats encourageants dans la lutte contre la cécité . . . . .	91
3.3.3.3. Le traitement des personnes atteintes de DMLA codéveloppé par le laboratoire Pfizer . . . . .	93
3.3.4. Les essais cliniques à base de cellules souches pluripotentes induites : premier essai clinique sur la DMLA au Japon . . . . .	93

<b>Chapitre 4. Des cellules souches pour la médecine régénérative chez l'homme</b> . . . . .	<b>95</b>
4.1. Les biomatériaux en ingénierie tissulaire . . . . .	96
4.1.1. L'adhésion des cellules aux biomatériaux . . . . .	96
4.1.2. La matrice extracellulaire, une architecture complexe à imiter . . . . .	97
4.2. Les nanofibres associées aux cellules souches organisées en 3D . . . . .	99
4.2.1. La nanotechnologie et l'adhésion aux intégrines . . . . .	99
4.2.2. La nanotopographie oriente le destin des cellules souches . . . . .	100
4.2.2.1. L'influence sur la pluripotence . . . . .	101
4.2.2.2. L'influence sur la différenciation . . . . .	102
4.3. L'impression 3D à partir de cellules souches . . . . .	105
4.3.1. Les techniques de bio-impression 3D . . . . .	106
4.3.2. Impression 3D des cellules souches multipotentes . . . . .	108
4.3.2.1. La régénération des cartilages . . . . .	108
4.3.2.2. La reconstruction de couches de la peau . . . . .	109
4.3.2.3. L'ingénierie du muscle cardiaque . . . . .	110
4.3.3. L'impression 3D des cellules souches pluripotentes . . . . .	110
4.4. La médecine régénérative d'aujourd'hui . . . . .	111
4.4.1. Le pansement cardiaque . . . . .	112
4.4.2. Les traitements autorisés par la FDA . . . . .	113
4.4.3. Les traitements autorisés dans le monde . . . . .	114
<b>Chapitre 5. Bioéthique : encadrement réglementaire des cellules souches humaines</b> . . . . .	<b>119</b>
5.1. Le régime juridique de la recherche sur les cellules souches . . . . .	121
5.1.1. La recherche sur les cellules souches embryonnaires . . . . .	121
5.1.1.1. L'autorisation de recherche . . . . .	122
5.1.1.2. Le matériau de recherche . . . . .	124
5.1.2. La recherche sur les cellules souches adultes . . . . .	127
5.1.3. La recherche sur les cellules souches pluripotentes induites . . . . .	128
5.2. La brevetabilité de la recherche sur les cellules souches . . . . .	128
5.2.1. La brevetabilité et les cellules souches embryonnaires . . . . .	129
5.2.1.1. La recherche et la finalité industrielle ou commerciale . . . . .	129
5.2.1.2. L'étendue de l'exclusion de la brevetabilité . . . . .	130
5.2.2. La brevetabilité et les cellules souches adultes . . . . .	131
5.2.3. La brevetabilité et les cellules souches pluripotentes induites . . . . .	131
5.3. Les produits de thérapies cellulaires et tissulaires . . . . .	131
5.3.1. La classification des produits cellulaires et tissulaires . . . . .	133

---

5.3.2. Les médicaments de thérapie innovante . . . . .	134
5.3.2.1. Les essais cliniques . . . . .	135
5.3.2.2. La fabrication . . . . .	137
5.3.2.3. La mise sur le marché . . . . .	137
5.3.3. Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement . . . . .	138
5.3.3.1. Les essais cliniques . . . . .	138
5.3.3.2. L'autorisation d'activité . . . . .	138
5.3.3.3. L'autorisation de produit . . . . .	138
5.3.4. Les préparations de thérapie cellulaire ou tissulaire . . . . .	139
<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>141</b>
<b>Glossaire . . . . .</b>	<b>143</b>
<b>Bibliographie . . . . .</b>	<b>149</b>
<b>Index . . . . .</b>	<b>163</b>