

Cellules souches et médecine régénérative

Des avancées scientifiques majeures ont été obtenues ces dernières années dans le domaine des cellules souches. Elles ont été couronnées par le prix Nobel. Elles sont souvent présentées de façon exagérément optimiste par les médias alors que les perspectives médicales sont encore lointaines. Ce décalage est mis à profit par des entreprises qui exploitent la détresse des malades et de leurs familles en proposant des traitements miraculeux. Il sert aussi de prétexte pour dire que les recherches sur les cellules souches sont devenues inutiles et demander leur interdiction.

Le dossier fait le point sur l'état d'avancement des connaissances et des perspectives médicales en 2014. Il donne un aperçu de l'organisation de la recherche mondiale et des politiques nationales dans ce domaine.

Le dossier ne traite pas de bioéthique car les arguments des uns et des autres n'ont pas changé. Il est d'ailleurs peu probable qu'ils changent. En effet, ils présentent de fortes similitudes avec ceux sur l'assistance médicale à la procréation (AMP) et on constate dans le cas de l'AMP que le débat est bloqué depuis des décennies malgré l'évolution de la société (le premier « bébé éprouvette » est né en 1978 et actuellement 2,8 % des naissances en France résultent d'une AMP).

Le lecteur trouvera sur le site de l'IHEST un dossier traitant différents aspects scientifiques et techniques de la loi de bioéthique (ex : cellules souches, recherches sur l'embryon, clonage, AMP). Le dossier a été rédigé en 2003 et mis à jour en 2006 (*Dossier Biotechnologies* <http://www.ihest.fr/la-mediatheque/dossiers-123/les-dossiers-science-et-politiques/dossier-biotechnologies>).

Le lecteur trouvera une présentation des débats sur la bioéthique dans le compte-rendu de l'Université d'été 2010 : *Les cellules souches – les temporalités du débat*. <http://www.ihest.fr/les-formationen/l-universite-d-ete/precedentes-universites/2010-le-debat-public/universite-d-ete-2010-les-cellules>.

L'IHEST a publié en 2012 des dossiers sur les biotechnologies en Chine. Le lecteur y trouvera des informations sur la médecine régénérative dans ce pays (*Les biotechnologies en Chine* <http://www.ihest.fr/la-mediatheque/international/les-biotechnologies-en-chine/dossier-les-biotechnologies-en>, *Biotechnology in China - Q&A* <http://www.ihest.fr/international-edition/multimedia-library/biotechnology-in-china-q-a>).

Lexique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Cellules progénitrices : Elles dérivent des cellules souches multipotentes. Les cellules progénitrices donnent des cellules spécialisées, mais elles ont perdu la capacité de se diviser indéfiniment.

Cellules souches embryonnaires : Ce sont les cellules souches pluripotentes qu'on trouve dans l'embryon de cinq à sept jours.

Cellules souches multipotentes : Elles ne produisent qu'un nombre restreint de types cellulaires. Elles sont appelées aussi cellules souches adultes ou cellules souches somatiques.

Cellules souches pluripotentes induites (iPSC) : On sait transformer n'importe quelle cellule d'un adulte en cellule souche pluripotente. Les cellules produites sont appelées cellules souches pluripotentes induites (nom en abrégé : iPSC).

Cellules souches pluripotentes : Elles peuvent donner pratiquement tous les types cellulaires.

Cellules souches totipotentes : Elles sont l'équivalent d'un œuf. Transplantées dans l'utérus, elles donnent naissance à un être normal.

Clone, clonage : Un clone est un ensemble d'entités génétiquement identiques. Il peut s'agir de cellules ou d'êtres vivants complexes. Depuis la naissance de la brebis Dolly, on applique aussi le terme de clone à un animal obtenu au laboratoire par le transfert d'un noyau dans un ovule privé de son propre noyau. Le terme de clonage s'applique à différentes techniques visant à obtenir un clone.

FDA : *U.S. Food and Drug Administration* Agence américaine ayant entre autre pour mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

HLA : Le système HLA est l'équivalent pour les greffes des groupes sanguins pour les transfusions. Il pose cependant plus de problèmes car il y a de très nombreux types HLA dans la population.

Table des matières

Lexique	2
Table des matières	3
Les cellules souches	5
Quelle est la différence entre cellule, tissu et organe ?.....	5
Toutes les cellules d'un individu contiennent-elles la même information génétique ?.....	6
Quels sont les mécanismes qui déterminent le type cellulaire ?	6
Les cellules se renouvellent-elles chez un adulte ?.....	7
Toutes les cellules souches sont-elles équivalentes ?.....	8
Existe-t-il des similitudes entre cellules souches et cellules cancéreuses ?.....	8
Où trouve-t-on des cellules souches multipotentes ?	8
Où trouve-t-on des cellules souches pluripotentes ?.....	9
La production de cellules souches	9
Peut-on produire des cellules souches totipotentes ?.....	9
Quelle est la principale source de cellules souches pluripotentes ?.....	10
D'où viennent les embryons utilisés pour la recherche en France ?	10
Quel est le droit sur l'utilisation d'embryons à des fins de recherche dans les autres pays ?	10
Où en est la controverse aux Etats-Unis pour l'utilisation d'embryons à des fins de recherche ? ...	11
Peut-on produire des cellules souches pluripotentes à partir de cellules adultes ?.....	12
La recherche sur les cellules souches pluripotentes	13
Comment en est-on arrivé aux cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ?	13
Pourquoi la découverte des cellules souches pluripotentes induites est-elle si importante ?	14
Pourquoi faut-il diversifier les sources de cellules souches pluripotentes ?.....	14
Les cellules souches pluripotentes induites remplacent-elles les cellules embryonnaires ?.....	15
Où en est la recherche sur les cellules souches pluripotentes ?.....	16
Où se fait la recherche sur les cellules souches pluripotentes ?.....	17
L'utilisation des cellules souches en médecine	18
Thérapie cellulaire, médecine régénérative, de quoi parle-t-on ?.....	18
Quelles sont les thérapies cellulaires utilisées couramment ?	18
Les thérapies cellulaires les plus courantes font-elles encore l'objet de recherches ?.....	19
Qu'attend-on des traitements à base de cellules souches mésenchymateuses ?	20
Où se fait la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses ?.....	21
Quelles sont les thérapies à base de cellules souches pluripotentes ?.....	22
Les essais cliniques, entre rigueur scientifique et attentes du public.....	23

Quelle est la législation sur les thérapies cellulaires ?	23
Qu'est-ce qu'un essai clinique ?.....	23
Pourquoi les essais cliniques sont-ils si lourds ?	23
Quels sont les arguments juridico-scientifiques sur les thérapies cellulaires non autorisées ?	24
Une simplification des essais cliniques est-elle envisageable ?	25
Le traitement compassionnel correspond-il à un assouplissement des essais cliniques ?	26
L'industrie, les cellules souches et les thérapies cellulaires.....	26
Quels sont les obstacles à une industrialisation rapide des thérapies cellulaires ?.....	26
Peut-on breveter des inventions sur les cellules souches pluripotentes humaines ?.....	27
Quel est l'encadrement réglementaire des banques de sang de cordon ombilical ?	27
Existe-t-il des banques de cellules mésenchymateuses ?	27
Pourquoi la thérapie cellulaire nécessite-t-elle des quantités industrielles de cellules ?.....	28
Qui finance la R&D sur la thérapie cellulaire ?.....	29
Le secteur privé investit-il dans la thérapie cellulaire ?	30
Références	31

Les cellules souches

Quelle est la différence entre cellule, tissu et organe ?

La cellule est l'unité élémentaire des êtres vivants. Sa taille est de quelques centièmes de millimètre. Elle se compose d'un noyau entouré d'un cytoplasme. Le noyau rassemble la majorité de l'information génétique. La plupart des réactions biochimiques nécessaires à la vie se déroulent dans le cytoplasme. Un être humain est composé d'environ cent mille milliards de cellules.

Une cellule différenciée est une cellule capable de remplir une fonction précise (ex : les globules rouges transportent l'oxygène). Il existe environ deux cents types de cellules différenciées chez l'homme.

Un tissu est composé de cellules différenciées ayant une origine commune. Il remplit une fonction spécifique (ex : tissu musculaire). Il ne contient qu'un petit nombre de types de cellules.

Un organe est une partie du corps nettement délimitée qui exerce une fonction déterminée. Il est constitué de différents tissus.

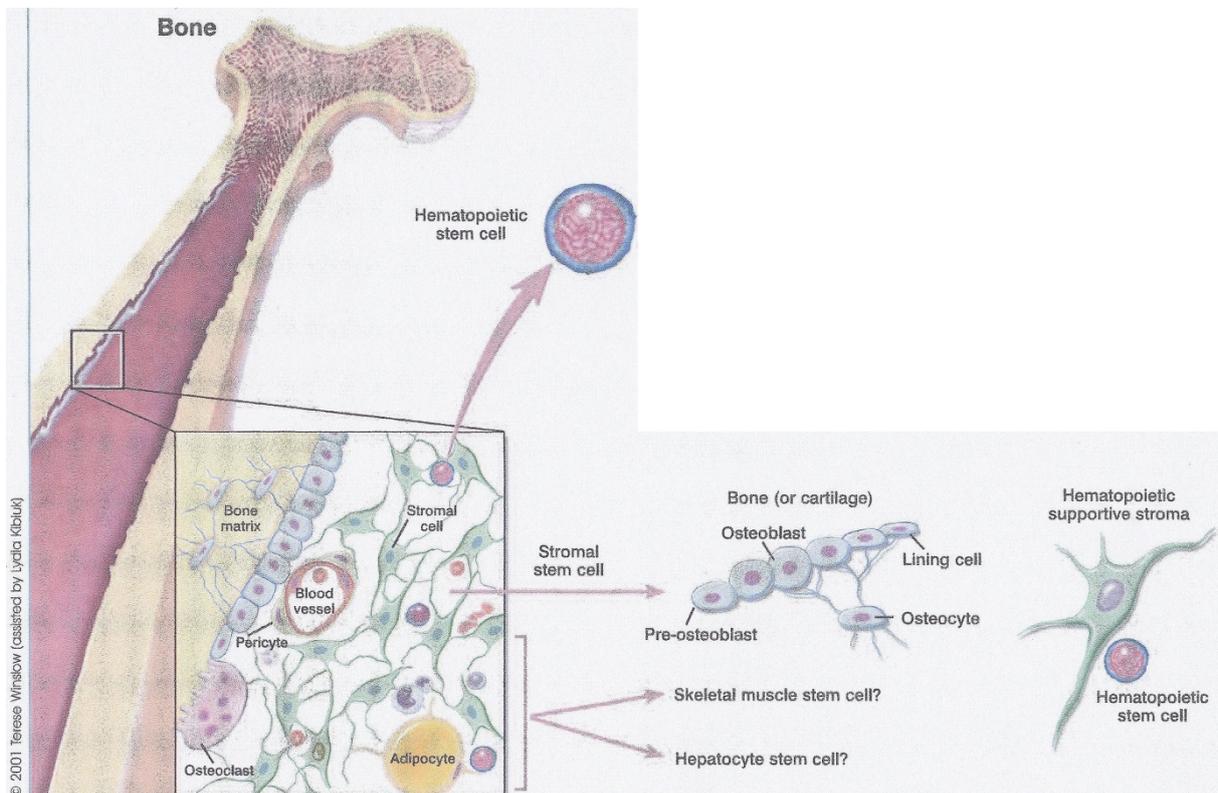


Figure 1. Organisation spatiale des différents tissus constituant un os ([3] p. 33). *Hematopoietic stem cell* : cellule souche hématopoïétique. A droite, la cellule souche hématopoïétique est nichée contre une cellule mésenchymateuse (*Hematopoietic supportive stroma*).

Les tissus et les organes ne sont pas des amas de cellules en vrac. Une organisation spatiale correcte est indispensable à leur fonctionnement. On parle de niche pour l'environnement immédiat d'une cellule (ex : la cellule souche hématopoïétique est nichée contre une cellule mésenchymateuse en bas à droite de la Figure 1) et de matrice (*scaffold*) pour un organe.

([3] Executive summary 2, p. 33, [5], [64] p. 44, p. 49, [108])

Toutes les cellules d'un individu contiennent-elles la même information génétique ?

Toutes les cellules d'un individu sont issues d'une unique cellule (l'œuf, produit de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde) et ont la même information génétique qu'elle (le même génome).

La preuve est qu'on obtient un animal parfaitement normal en remplaçant le noyau d'un œuf par le noyau d'une cellule prise chez un adulte. Cette opération est appelée clonage, elle a été réussie la première fois au début des années 1960. Un exemple célèbre de clonage est la brebis Dolly en 1997.

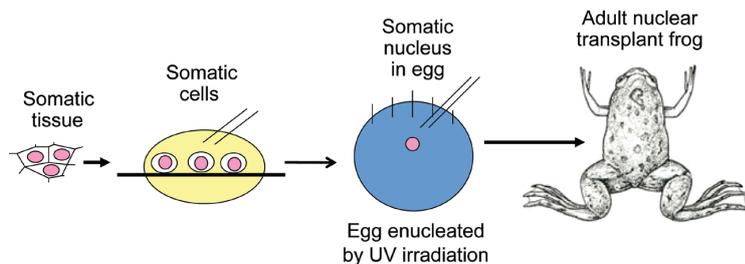


Figure 2. Le premier clonage réussi chez un animal : le remplacement du noyau d'un œuf par un noyau d'une cellule de l'intestin chez le Xenope ([38] p. 230).

Cependant, une partie seulement de l'information génétique est utilisée par chaque cellule à un moment donné. La fraction de l'information exprimée dépend du type cellulaire et de paramètres variés (ex : position de la cellule dans le corps).

Le clonage est utilisé principalement pour produire des animaux de laboratoire ayant un patrimoine génétique particulier. Il peut aussi être utilisé pour reproduire à l'identique des animaux d'élevage ayant des caractéristiques particulièrement intéressantes. La mise sur le marché d'aliments dérivant d'animaux clonés n'est pas autorisée actuellement.

([38], [55], [111])

Quels sont les mécanismes qui déterminent le type cellulaire ?

Le type cellulaire est déterminé par étapes successives :

1. L'œuf donne un amas de cellules équivalentes, les cellules souches embryonnaires (la masse bleue dans le blastocyste Figure 3) ;
2. Les cellules souches s'organisent en trois couches dont le devenir sera différent, plus un petit paquet qui donnera les cellules germinales (les quatre flèches partant de la gastrula Figure 3) ;
3. Les tissus résultent d'une spécialisation ultérieure au sein de chaque couche (la bande du bas Figure 3).

Toutes ces étapes sont sous le contrôle de quelques centaines de gènes qui régulent l'expression d'une grande partie du génome.

Il est souvent possible d'augmenter le degré de spécialisation des cellules, c'est-à-dire de suivre les flèches dans la Figure 3. Il est en revanche difficile de dédifférencier les cellules, c'est-à-dire de remonter les flèches. C'est au point que le prix Nobel a été décerné aux chercheurs qui ont découvert le moyen de remonter jusqu'aux cellules souches embryonnaires.

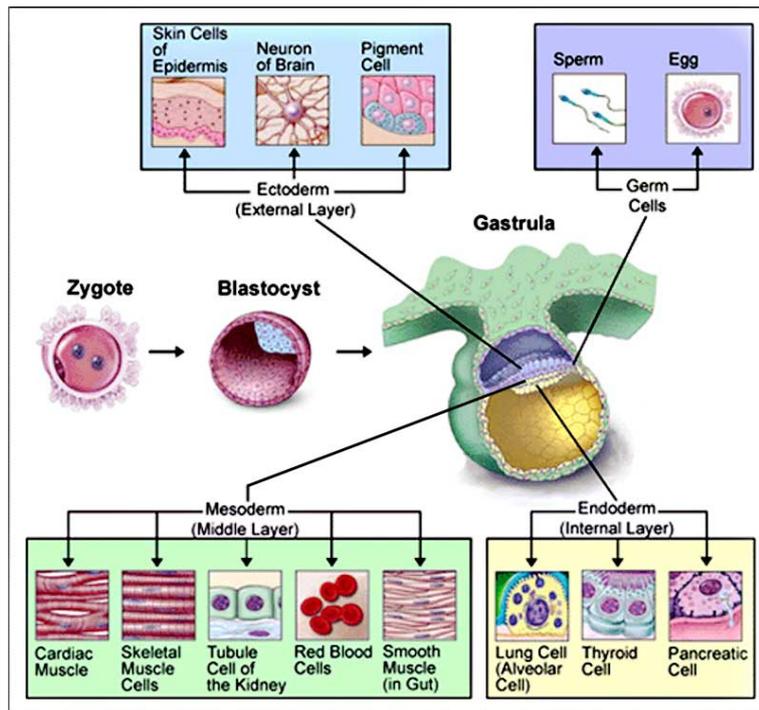


Figure 3. De l'œuf aux tissus, les grandes étapes de la différenciation cellulaire ([3] p. 2, [110]).

([1], [35], [39], [55], [110])

Les cellules se renouvellent-elles chez un adulte ?

La majorité des cent mille milliards de cellules d'un adulte ne se divise plus. Cependant, à chaque seconde, plus de vingt millions de cellules de notre organisme se divisent pour maintenir constant le nombre de cellules (remplacement des cellules disparaissant par vieillissement ou par lésion). Les cellules qui se divisent sont appelées *cellules souches*.

Une cellule souche reste capable de se diviser tout au long de la vie et de donner naissance à tous les types cellulaires composant un tissu. La division d'une cellule souche produit une nouvelle cellule souche (cellule de « réserve ») et une cellule s'engageant dans un processus de différenciation qui la conduira à remplir une fonction précise. Cette dernière est appelée cellule progénitrice. Les cellules progénitrices se divisent pour donner des cellules spécialisées, mais elles ont perdu la capacité de se diviser indéfiniment (Figure 4).

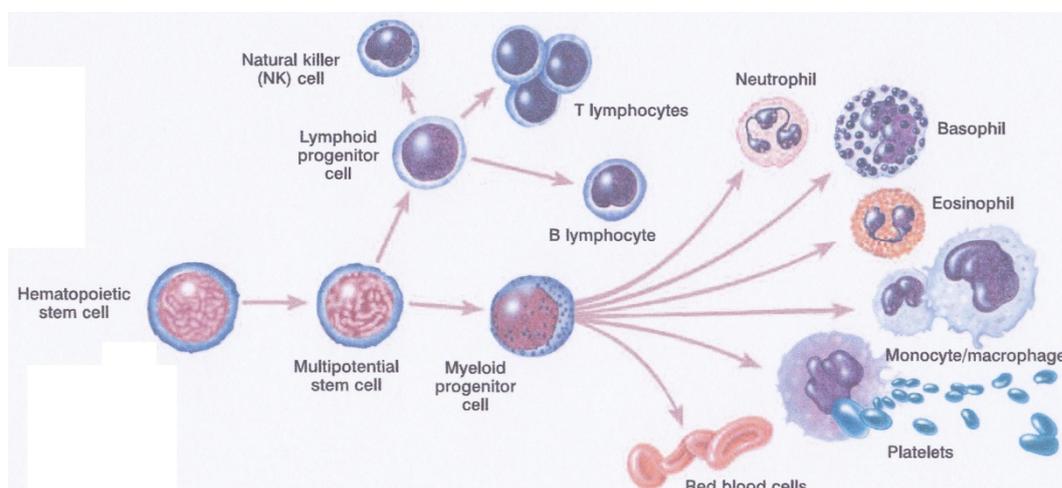


Figure 4. Différenciation des cellules sanguines ([3] p. 33). *Hematopoietic stem cell* : cellule souche hématopoïétique.

Tous les êtres vivants pluricellulaires possèdent des cellules souches. Par exemple, ce sont elles qui permettent la régénération des membres chez les lézards.

([3] Executive summary 2-3, p. 33, [43], [60] p. 86)

Toutes les cellules souches sont-elles équivalentes ?

Non. On distingue quatre catégories de cellules souches en fonction de la diversité des types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance :

- *Les cellules souches unipotentes* ne produisent qu'une seule sorte de cellules différenciées (exemple : cellules souches utilisées pour les greffes de peau).
- *Les cellules souches multipotentes* ne produisent qu'un nombre restreint de types cellulaires. Elles sont appelées aussi cellules souches adultes ou cellules souches somatiques. La cellule souche hématopoïétique de la Figure 4 est une cellule souche multipotente, elle produit les globules rouges, les différentes sortes de globules blancs et les plaquettes.
- *Les cellules souches pluripotentes* peuvent donner pratiquement tous les types cellulaires. Ces cellules sont aussi appelées cellules souches embryonnaires car on les trouve principalement dans des embryons de cinq à sept jours. La Figure 3 montre la diversité des tissus produits par les cellules pluripotentes.
- *Les cellules souches totipotentes* peuvent donner naissance à un individu complet. Elles sont, comme l'œuf, capables de produire tous les tissus d'un individu adulte ainsi que le placenta. Il s'agit de l'œuf fécondé et de chacune des huit premières cellules qui en dérivent.

([3] Executive summary 2-3, [55])

Existe-t-il des similitudes entre cellules souches et cellules cancéreuses ?

Les cancers sont dus à des cellules souches particulières, les cellules souches cancéreuses. Tout comme les autres cellules souches, elles ont la capacité de se multiplier indéfiniment. Contrairement à la prolifération des cellules souches normales qui reste sous le contrôle des cellules environnantes et du reste de l'organisme, la prolifération des cellules souches cancéreuses échappe à ce contrôle.

Les cellules souches cancéreuses proviennent de la mutation de cellules normales. Elles produisent des cellules tumorales, ces dernières étant dépourvues de la capacité de se multiplier indéfiniment. Les métastases sont dues à la migration de cellules souches cancéreuses.

Il n'est pas exclu que certains cancers ne résultent pas du processus décrit ci-dessus.

([7] pp. 89-94, [15], [78])

Où trouve-t-on des cellules souches multipotentes ?

On a trouvé des cellules souches multipotentes dans la plupart des tissus chez l'adulte, y compris dans le cerveau et la moelle épinière. Cependant, il est rarement possible d'en isoler assez pour qu'elles soient utilisables à des fins thérapeutiques.

Les cellules souches ne sont abondantes que dans deux cas : les cellules souches hématopoïétiques (Figure 1, Figure 4) et les cellules souches de la peau. Elles sont abondantes car le taux de

renouvellement des cellules est très élevé. Les cellules souches hématopoïétiques se trouvent dans la moelle osseuse et le cordon ombilical.

Les cellules souches de la cornée (ou cellules limbiques) réparent les lésions de la cornée dues au clignement des yeux et l'exposition au milieu extérieur. Elles sont peu nombreuses mais cependant utilisables pour des greffes de cornée.

Les cellules souches mésenchymateuses sont à l'origine du tissu squelettique (graisse, cartilage, cellules osseuses). Elles sont présentes en faible quantité dans la moelle osseuse (*stroma stem cell* Figure 1).

([3] p. 23, pp. 37-38, [7] pp. 22-23, p. 78, p. 86, [14], [16], [17], [18], [26], [32], [42], [64] pp. 49-50, [79], [80])

Où trouve-t-on des cellules souches pluripotentes ?

Il existe dans l'embryon de cinq à sept jours un amas cellulaire constitué de cellules souches pluripotentes (*inner cell mass*, Figure 6). Elles sont capables de produire tous les tissus sauf le placenta. Elles ne peuvent donc plus produire un embryon viable.

Il existe encore des cellules souches pluripotentes chez l'embryon âgé de cinq à dix semaines. Elles peuvent être extraites des embryons issus d'une interruption volontaire de grossesse. Elles sont situées dans la zone qui donnera plus tard les testicules ou les ovaires. Elles sont appelées cellules germinales embryonnaires ou cellules germinales primordiales. Elles ont approximativement les mêmes propriétés que les cellules souches extraites de l'embryon de cinq à sept jours.

On trouve dans le liquide amniotique des cellules présentant de nombreuses similitudes avec les cellules souches pluripotentes.

([3] p. 11, pp. 18-19, [7] pp. 79-85)

La production de cellules souches

Peut-on produire des cellules souches totipotentes ?

Difficilement. Les seules cellules souches totipotentes sont l'œuf et les toutes premières cellules de l'embryon (jusqu'à l'embryon de trois jours chez l'homme). On peut les obtenir par fécondation *in vitro* ou par transfert du noyau d'une cellule adulte dans un œuf dont on a enlevé le noyau (Figure 5, Figure 6). On parle de clonage dans le second cas.

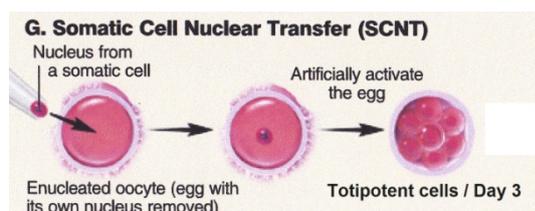


Figure 5. Création de cellules totipotentes à partir du noyau d'une cellule prélevée chez un adulte (clonage) ([7] p. 82).

Dans tous les cas, il est indispensable d'utiliser un œuf pour obtenir des cellules souches totipotentes.

([7] pp. 81-82, [55])

Quelle est la principale source de cellules souches pluripotentes ?

La principale source de cellules souches pluripotentes est l'embryon de cinq à sept jours (l'*inner cell mass* dans le blastocyste Figure 6).

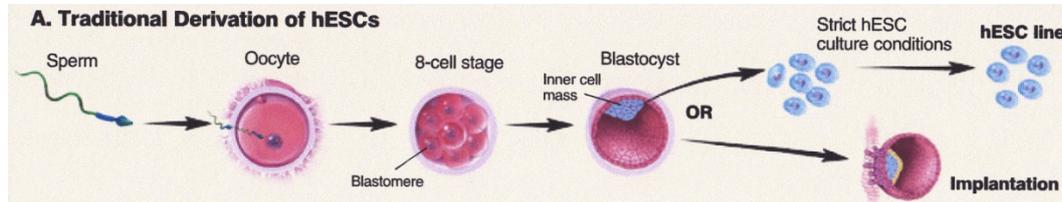


Figure 6. Création d'une lignée de cellules souches embryonnaires à partir d'un embryon ([7] p. 81). hESC : cellules souches embryonnaires humaines ; hESC line : une lignée de cellules souches embryonnaires humaines.

Des techniques de cultures spécifiques permettent de multiplier les cellules souches embryonnaires à volonté. On parle alors de lignées de cellules souches embryonnaires. Plusieurs centaines de lignées de cellules souches embryonnaires sont disponibles pour la recherche.

La mise au point de techniques adaptées aux cellules embryonnaires humaines a été difficile (il a fallu dix-sept ans pour passer de la culture des cellules embryonnaires de souris à celle des cellules humaines).

([7] pp. 79-85, [39], [109])

D'où viennent les embryons utilisés pour la recherche en France ?

La loi n° 2013-715 du 6 août 2013 stipule : *Une recherche ne peut être menée qu'à partir d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental. La recherche ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont les embryons sont issus, ou du membre survivant de ce couple, par ailleurs dûment informés des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. (...) Le consentement doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois.*

Quelques chiffres :

- 32 131 embryons congelés ne faisaient plus l'objet d'un projet parental fin 2011.
- Il y a eu deux demandes d'autorisation d'études sur l'embryon pendant l'année 2012.

([60] pp. 66-68, [61])

Quel est le droit sur l'utilisation d'embryons à des fins de recherche dans les autres pays ?

Les Etats qui ont une législation à ce sujet peuvent être regroupés en quatre classes (Figure 7) :

- Les politiques permissives (ex : le transfert du noyau d'une cellule adulte dans un œuf (SCNT) est autorisé sous certaines conditions).
- Les compromis permissifs (ex : le SCNT est interdit et la recherche utilisant des embryons surnuméraires n'est pas interdite).

- Les compromis restrictifs (ex : la recherche est permise avec des lignées cellulaires créées avant une certaine date).
- L'interdiction totale.

NB. Tous les pays interdisent de créer des embryons afin de cloner un être humain (l'équivalent du processus décrit Figure 2).

Il n'y a pas de législation à l'échelle des Etats-Unis ou de l'Union européenne, la loi diffère selon les Etats.

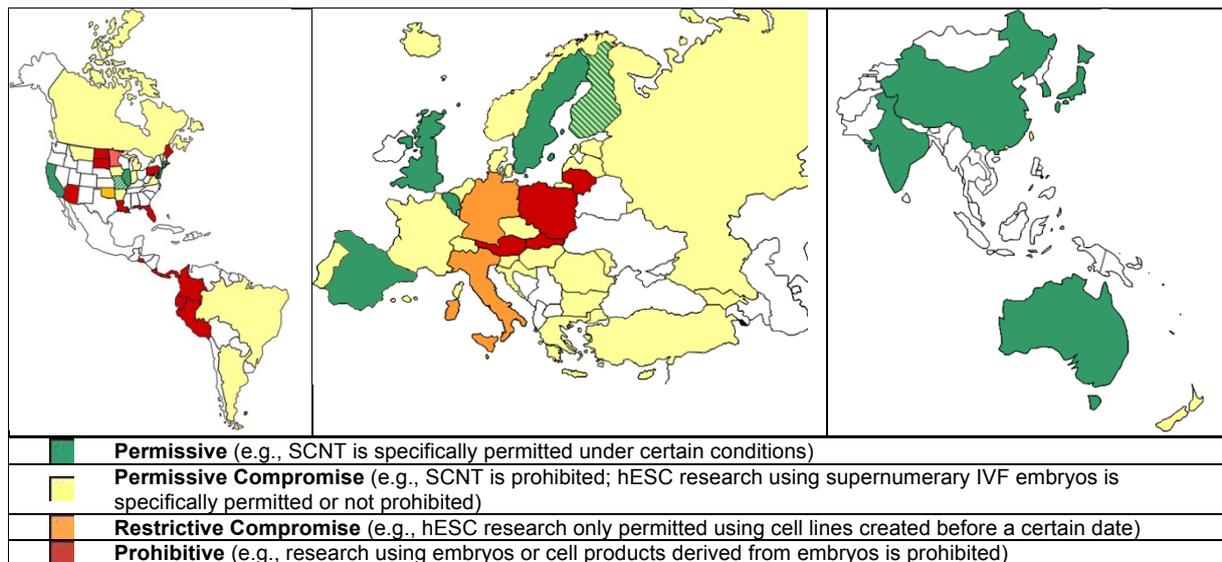


Figure 7. Politiques nationales pour la recherche sur l'embryon en juin 2014 ([115]).

Les débats sur le clonage par transfert du noyau d'une cellule adulte dans un œuf (SCNT) ont été relancés en 2014 quand trois équipes ont fabriqué des cellules souches embryonnaires humaines porteuses du génome de personnes existantes. La question sous-jacente est *Est-il légitime de créer un embryon afin de traiter une personne en particulier ?*

([95], [115])

Où en est la controverse aux Etats-Unis pour l'utilisation d'embryons à des fins de recherche ?

La politique fédérale américaine est très fluctuante (Figure 8).

- 1993 – Clinton annule l'interdiction de financer la recherche sur la fécondation humaine.
- 1996 – Le Congrès américain vote l'amendement de Dickey-Wicker interdisant d'utiliser les fonds fédéraux pour la recherche sur l'embryon humain.
- 1998 – Création de la première lignée de cellules souches embryonnaires humaines.
- 2001 – Bush limite l'utilisation de fonds fédéraux à la recherche sur 21 lignées qui existaient au 9 août 2001.
- 2005 – Bush met son veto à un amendement autorisant le financement de la recherche sur des embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental.
- 2009 – Obama autorise le financement des recherches sur 198 lignées.
- 2010 – Un tribunal bloque les financements à cause de l'amendement de Dickey-Wicker.

- 2011 – Le blocage des financements est levé en appel mais le procès se poursuit.
- 2012 – L'utilisation ou non des fonds fédéraux pour les recherches sur l'embryon est un des thèmes de la campagne présidentielle.
- 2013 – La Cour suprême clôt le procès de 2010 et confirme le financement des recherches avec des fonds fédéraux.

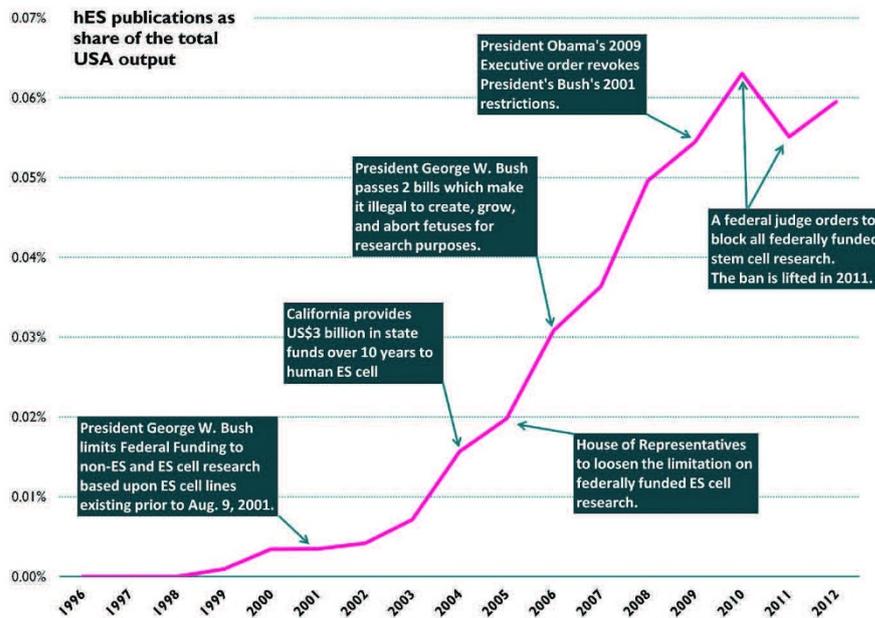


Figure 8. Part des publications portant sur les cellules souches embryonnaires humaines sur l'ensemble de la production scientifique des Etats-Unis ([87]).

Tout ceci n'interdit pas les financements privés ou ceux venant des Etats (ex : Californie), sous réserve que les laboratoires puissent prouver la bonne utilisation de l'argent fédéral.

([59], [87])

Peut-on produire des cellules souches pluripotentes à partir de cellules adultes ?

Oui. La première méthode a été le clonage, c'est-à-dire l'introduction du noyau d'une cellule adulte dans un œuf, suivie de la production de lignées de cellules pluripotentes à partir de l'*inner cell mass* (Figure 2, Figure 6). La technique est dénommée *transfert du noyau d'une cellule somatique (SCNT)*.

A partir de 2001, les chercheurs ont su fusionner des cellules adultes avec des cellules souches embryonnaires (bande du haut Figure 9).

On a découvert en 2006 quatre gènes dont l'activité conjointe transforme n'importe quelle cellule en cellule souche pluripotente. Les cellules produites sont appelées cellules souches pluripotentes induites (iPSC) (bande du bas Figure 9).

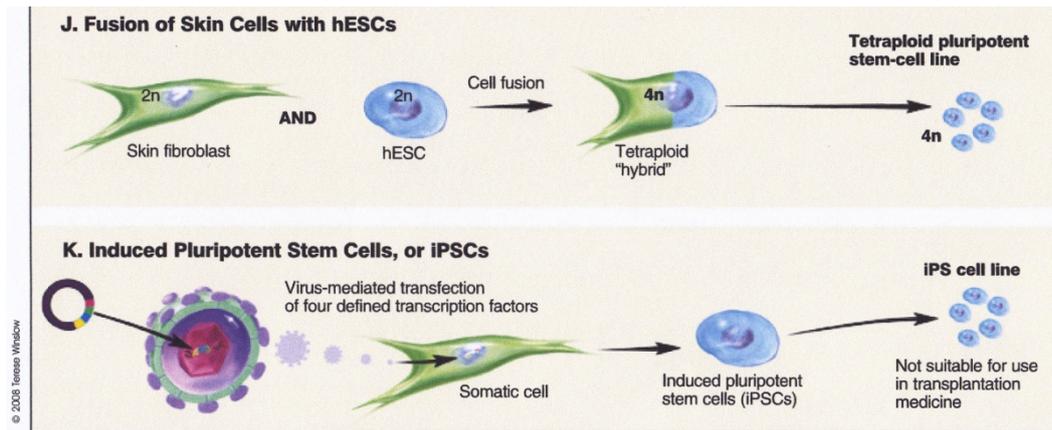


Figure 9. Production de cellules souches pluripotentes à partir de cellules adultes. La méthode iPSC a été découverte en 2006 ([7] pp. 81-82, [39], [55]). hESC : cellule souche embryonnaire humaine.

Les iPSC ont révolutionné la recherche sur les cellules souches, ce qui a valu le prix Nobel à l'auteur de cette découverte.

([7] pp. 81-82, [39], [55])

La recherche sur les cellules souches pluripotentes

Comment en est-on arrivé aux cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ?

La découverte des iPSC est le fruit des recherches dans trois domaines : 1) le clonage ; 2) le contrôle génétique de la différenciation cellulaire ; 3) l'étude des cellules souches embryonnaires.

De grandes étapes ponctuent cette histoire (Figure 10) :

1. Le clonage d'un batracien en 1962, le clonage d'un mammifère en 1997, la fusion de cellules adultes avec des cellules souches embryonnaires en 2001.
2. En 1987, la preuve que l'expression d'un seul gène suffit pour transformer une cellule de la peau en une cellule du muscle.
3. La première culture de cellules embryonnaires de souris en 1981. Les chercheurs se sont ensuite attachés à définir le plus précisément possible les conditions de culture (1988) et à les adapter aux cellules souches embryonnaires humaines (1998).

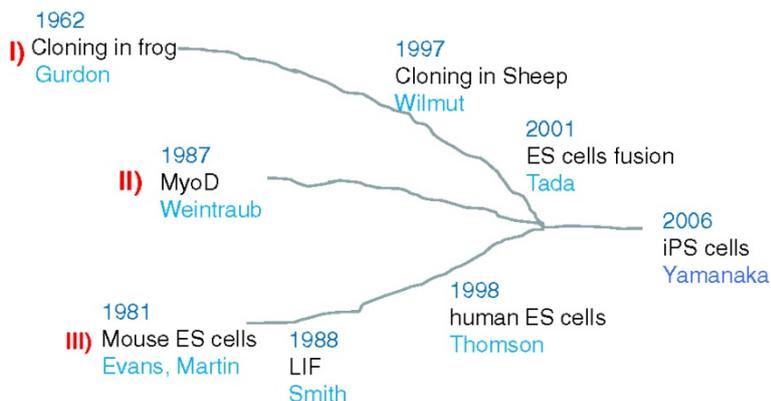


Figure 10. Les grandes étapes des recherches qui ont conduit aux cellules souches pluripotentes induites (iPS) : I) le clonage ; II) le contrôle génétique de la différenciation cellulaire ; III) la culture des cellules souches embryonnaires ([92]). LIF : identification des facteurs permettant la culture des cellules embryonnaires de souris.

([39], [55], [92])

Pourquoi la découverte des cellules souches pluripotentes induites est-elle si importante ?

L'induction de cellules souches pluripotentes est une technique simple, maîtrisée dans des centaines de laboratoires dans le monde.

Elle permet de produire en quantité illimitée des cellules porteuses d'une maladie après en avoir extrait quelques-unes chez un malade (Figure 11). Ceci permet d'étudier la maladie et de chercher des traitements sans passer par un modèle animal. C'est particulièrement important pour tous les cas où la maladie n'a pas un bon équivalent chez l'animal (ex : maladies du système nerveux central).

Les tests de toxicologie sont un autre débouché très prometteur. En effet, les iPSC permettent une très forte automatisation et la suppression des tests sur les animaux (Figure 11).

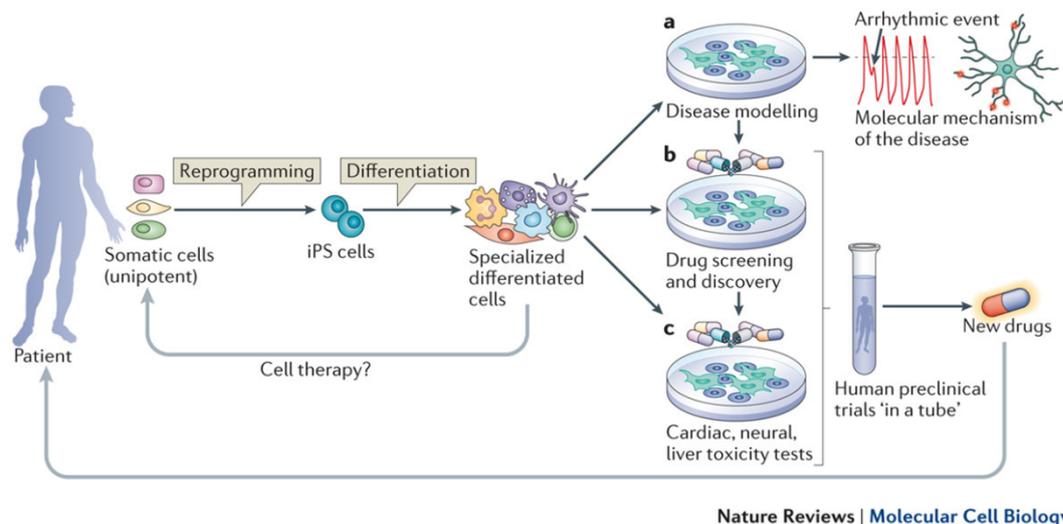


Figure 11. Utilisation des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC) pour la R&D dans l'industrie pharmaceutique ([37]). a) cultures de cellules reproduisant une maladie ; b) recherche des molécules actives ; c) tests de toxicité.

L'utilisation des iPSC en médecine régénérative est présentée dans un autre chapitre. C'est un objectif plus lointain.

([37], [39], [55], [64] pp. 52-55, [92])

Pourquoi faut-il diversifier les sources de cellules souches pluripotentes ?

Une lignée de cellules souches correspond à un individu. Elle ne peut pas à elle seule refléter la diversité génétique de la population humaine. Le problème est double :

Etudier une maladie sur une seule lignée d'iPSC, c'est comme l'étudier sur un seul malade. On a toutes les chances de tirer des conclusions erronées. Si l'étude débouche sur un traitement, il y a de grands risques pour qu'il soit sans effet sur la majeure partie de la population. En revanche travailler sur de nombreuses lignées revient à faire un essai clinique multicentrique. Les essais cliniques

multicentriques sont devenus une norme internationale car ils limitent les biais dans la population soumise aux tests.

Il y a très peu de chances pour qu'une lignée ait un groupe HLA compatible avec celui du malade (les groupes HLA jouent pour les greffes le même rôle que les groupes sanguins pour les transfusions). Au Japon par exemple, il faut disposer de 140 lignées pour avoir neuf chances sur dix d'en trouver une dont le groupe HLA convient au receveur. La nécessité de disposer constamment d'un grand nombre de lignées est une des limites de la médecine régénérative.

([30], [39], [52], [64] pp. 52-55, [71], [92], [113], [114])

Les cellules souches pluripotentes induites remplacent-elles les cellules embryonnaires ?

Actuellement la réponse est non et il est trop tôt pour savoir si les iPSC remplaceront totalement les cellules souches embryonnaires pour la médecine régénérative.

Un des problèmes est que l'on ne maîtrise pas suffisamment la technique d'induction des iPSC pour être sûr d'aboutir à l'état le plus proche possible d'une cellule souche embryonnaire (Figure 12).

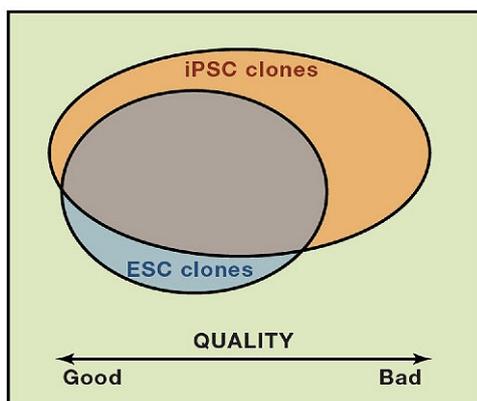


Figure 12. Les propriétés des cellules souches pluripotentes varient d'une lignée à l'autre. Les variations sont plus importantes pour les iPSC que pour les cellules souches embryonnaires, mais elles se recoupent en grande partie ([31]).

Les cellules souches embryonnaires restent incontournables pour étudier les mécanismes qui déterminent le type cellulaire car c'est le seul cas où l'on est sûr que le processus se déroule normalement. La compréhension et la maîtrise de ces mécanismes est indispensable pour produire en quantité les cellules souches multipotentes dont on a besoin en médecine régénérative.

La Figure 13 retrace les grandes étapes de l'histoire de la recherche sur les cellules pluripotentes et montre l'importance accordée aux différents types de cellules souches dans les recherches actuelles.

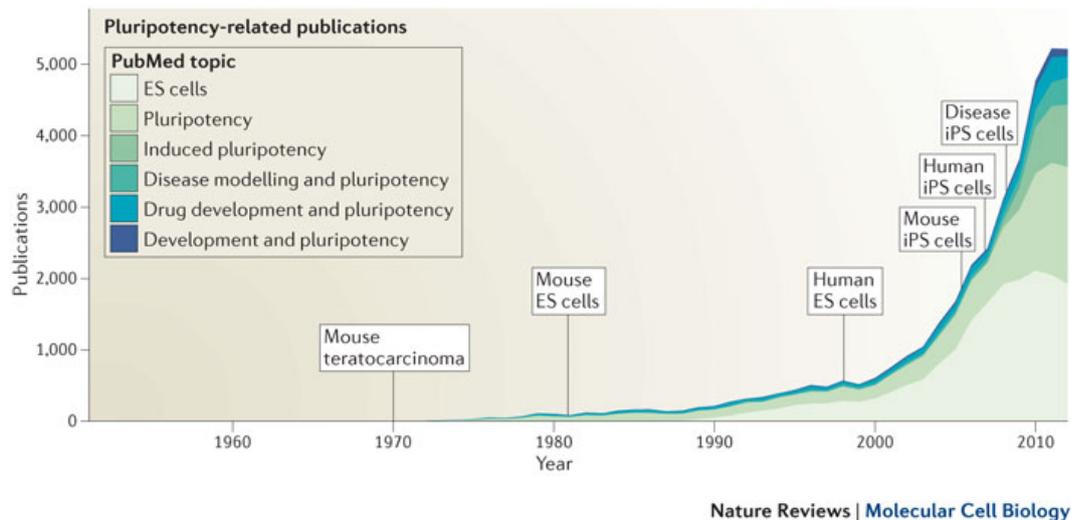


Figure 13. Thèmes abordés dans les publications scientifiques sur les cellules souches pluripotentes ([52]). *Development and pluripotency* : étude des mécanismes mis en jeu au cours du développement d'un organisme ; *ES* : cellules souches embryonnaires.

([31], [52], [55], [64] pp. 47-48, [88])

Où en est la recherche sur les cellules souches pluripotentes ?

La recherche sur les cellules souches pluripotentes vise à comprendre les mécanismes moléculaires qui permettent de passer d'une cellule souche à deux cents types de cellules différenciées. C'est une question fondamentale en biologie. Elle est aussi susceptible de déboucher sur des applications médicales (Figure 14).

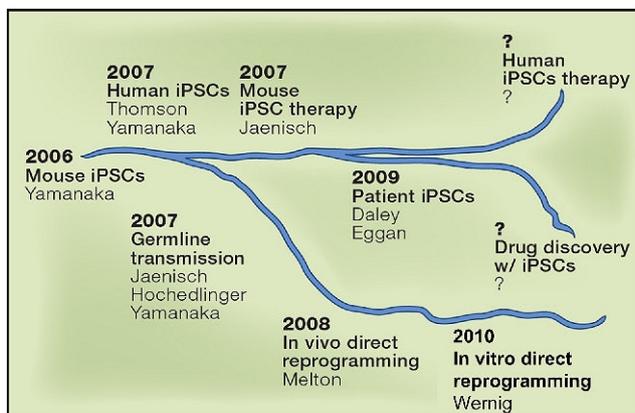


Figure 14. Les grandes étapes de la recherche sur les iPSC ([31]). *Direct reprogramming* : changement de type cellulaire sans passer par une dédifférenciation jusqu'au stade de la cellule souche pluripotente.

Un premier axe est l'identification des molécules et des gènes qui contrôlent la différenciation. Beaucoup d'études portent sur les cellules du système nerveux, du cœur et du pancréas.

Un second axe est la compréhension du rôle que joue l'organisation tridimensionnelle dans la différenciation cellulaire (un tissu ou un organe n'est pas un amas de cellules en vrac). Beaucoup d'études portent sur le système nerveux, les vaisseaux sanguins, les os et les cartilages, le foie.

La recherche a aussi des objectifs plus opérationnels comme par exemple la définition des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practice – GMP*) pour la production en masse de cellules d'un type parfaitement déterminé.

Les cellules souches pluripotentes peuvent servir à des fins plus immédiates : études *in vitro* de maladies pour lesquelles on n'a pas de modèle animal (*Disease modelling, Drug development and pluripotency*), tests de toxicité *in vitro* (Figure 11, Figure 13).

([37], [52], [81])

Où se fait la recherche sur les cellules souches pluripotentes ?

La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et les iPSC se déroule principalement aux Etats-Unis, en Chine, au Japon, au Royaume-Uni et en Allemagne, la moitié des laboratoires les plus productifs sont en Asie (Tableau 1).

#	Top Countries	Human Embryonic Stem Cell	Induced Pluripotent Stem Cells	Top Cities	Human Embryonic Stem Cell	Induced Pluripotent Stem Cells
1	United States	2 975	1 906	Los Angeles	247	182
2	China	721	525	Boston	180	139
3	Japan	515	714	New York City	206	129
4	United Kingdom	622	286	Tokyo	118	183
5	Germany	431	298	Beijing	159	121
6	France	248	135	Singapore	179	98
7	Canada	257	103	Shanghai	146	118
8	South Korea	234	132	Stanford	129	120
9	Italy	234	102	Seoul	145	81
10	Spain	214	127	London	160	75
11	Australia	211	95	Kyoto	88	153
12	Singapore	179	98	Cambridge	109	80
13	Netherlands	141	58	Baltimore	95	81
14	Israel	132	68	Cambridge UK	104	65
15	Taiwan	96	76	San Francisco	100	71
16	Sweden	121	52	Madison	99	65
17	Iran	80	56	Guangzhou	66	79
18	Belgium	89	31	Toronto	90	52
19	India	82	31	San Diego	87	54
20	Switzerland	70	37	Houston	93	31
21	Brazil	62	38	Bethesda	78	48
22	Hong Kong	47	39	Barcelona	64	51

Tableau 1. Production scientifique des principaux pays dans la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et les cellules souches pluripotentes induites ([97], [98]). La production est mesurée par le nombre d'articles scientifiques entre le 1^{er} janvier 2010 et le 25 mai 2014. Top Countries : Pays les plus productifs. Top Cities : Villes accueillant les laboratoires les plus productifs. Le classement est fait sur la moyenne des rangs de *Human Embryonic Stem Cell* et *Induced Pluripotent Stem Cells*.

Le nombre de publications est proportionnel au nombre de chercheurs actifs dans le domaine, il ne donne pas d'autres indications.

On utilise souvent pour l'évaluation de la recherche le nombre de fois où un article est cité (*citation index*). Cet indicateur reflète l'insertion des équipes dans le réseau de la recherche américaine. Il ne mesure pas nécessairement l'importance scientifique des travaux. Par exemple, la découverte des iPSC en 2006 a véritablement révolutionné la discipline, au point d'être très rapidement couronnée par le prix Nobel. L'équipe qui a fait cette découverte est japonaise et travaille au Japon. Et pourtant

rien ne laisse soupçonner le rôle majeur de ce pays quand on regarde le *citation index* des publications portant sur les iPSC (Figure 15).

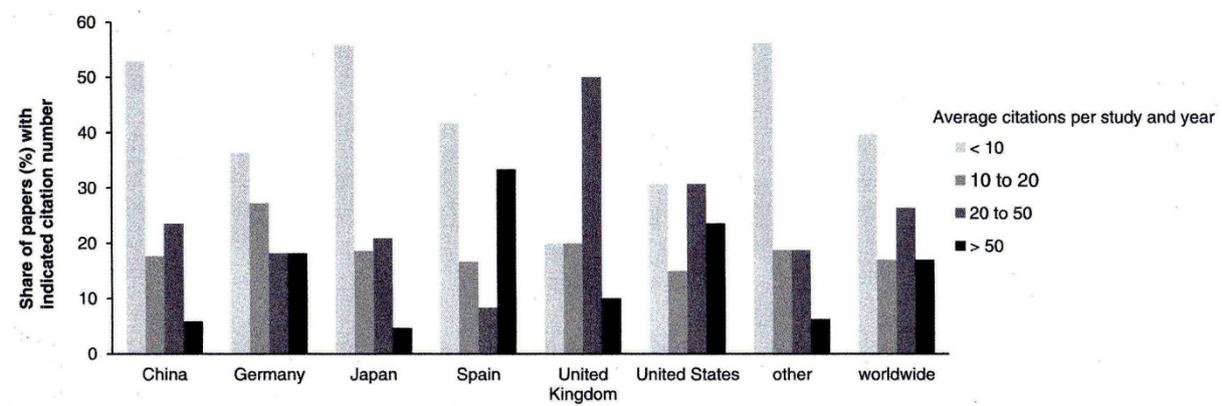


Figure 15. Distribution du nombre moyen annuel de citations des articles scientifiques portant sur les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) pendant la période 2009-2011 ([36]). Pour mémoire, les iPSC ont été découvertes au Japon.

([36], [97], [98])

L'utilisation des cellules souches en médecine

Thérapie cellulaire, médecine régénérative, de quoi parle-t-on ?

La thérapie cellulaire et la médecine régénérative sont des traitements qui s'inscrivent dans la logique des greffes de tissus et des greffes d'organes tout en supprimant son principal défaut, le nombre nécessairement limité de donneurs. La greffe est remplacée par l'injection de cellules saines qui reconstituent à terme un tissu ou un organe fonctionnel.

La thérapie cellulaire est une des techniques mises en œuvre dans la médecine régénérative. Cette dernière fait aussi appel à d'autres disciplines (ex : spécialistes de biomatériaux pour concevoir la matrice des organes artificiels, ingénieurs pour l'industrialisation des procédés de fabrication).

([64] p. 51)

Quelles sont les thérapies cellulaires utilisées couramment ?

Les thérapies cellulaires actuelles utilisent des cellules souches multipotentes prélevées chez l'adulte ou le nouveau-né. Il s'agit de la transplantation de cellules souches du sang, de la greffe de peau et de la greffe de cornée.

En 2012, on a compté en France 2 766 autogreffes de cellules souches du sang et 1 721 transplantations venant d'un donneur. Les autogreffes permettent de reconstituer la moelle osseuse après un traitement anticancéreux.

La thérapie cellulaire ne peut réussir que si le donneur et le receveur ont le même groupe HLA (les groupes HLA jouent pour les greffes le même rôle que les groupes sanguins pour les transfusions). Il y a une chance sur quatre pour que deux frères soient du même groupe. Mais même dans ce cas, une transplantation de cellules souches du sang entre frères déclenche une réaction de rejet dans 30 à 40 % des cas et elle est mortelle dans 10 % des cas. Les cellules prélevées dans le sang du cordon

ombilical déclenchent rarement un rejet de greffe aussi violent. En revanche un cordon ne contient pas assez de cellules pour soigner un adulte.

([2] pp. 32-33, [14], [18], [26], [60] p. 52, p. 58)

Les thérapies cellulaires les plus courantes font-elles encore l'objet de recherches ?

Oui. Le Tableau 2 donne la liste des pays les plus actifs dans la recherche sur la transplantation de cellules souches du sang ou sur les greffes de peau. Les pays leaders sont les Etats-Unis, la Chine, le Japon, l'Allemagne et l'Italie, la moitié des laboratoires les plus productifs sont en Asie.

#	Top Countries	Bone Marrow	Umbilical Cord	Skin	Top Cities	Bone Marrow	Umbilical Cord	Skin
1	United States	3 250	425	53	Beijing	322	101	4
2	China	2 255	540	10	Seoul	199	105	4
3	Japan	962	90	9	Shanghai	300	47	2
4	Germany	664	111	16	Guangzhou	187	46	1
5	Italy	564	83	4	Boston	234	28	-
6	Spain	241	152	7	Tianjin	137	56	1
7	United Kingdom	396	59	9	Houston	151	23	8
8	India	241	61	1	Tehrān	105	31	1
9	Canada	264	58	4	London	137	20	1
10	France	362	46	10	Chongqing	124	22	1
11	South Korea	369	33	10	Tokyo	195	16	3
12	Taiwan	163	65	1	Singapore	80	33	2
13	Iran	167	48	2	New York City	165	16	10
14	Brazil	216	43	1	Baltimore	80	32	-
15	Netherlands	211	34	2	Paris	110	21	4
16	Switzerland	108	46	1	Nanjing	91	24	-
17	Australia	231	24	3	Wuhan	112	17	1
18	Belgium	110	25	4	Toronto	69	27	-
19	Poland	110	25	4	Los Angeles	134	12	3
20	Singapore	81	33	2	Bethesda	117	10	-
21	Israel	126	13	1	Xi'an	99	15	-
22	Portugal	69	26	-	Taipei	64	20	-
23	Sweden	94	12	3	Hong Kong	56	20	-

Tableau 2. Production scientifique des principaux pays dans la recherche sur la transplantation de cellules souches du sang et sur les greffes de peau ([99], [100], [101]). La production est mesurée par le nombre d'articles scientifiques entre le 1^{er} janvier 2010 et le 25 mai 2014. Top Countries : Pays les plus productifs. Top Cities : Villes accueillant les laboratoires les plus productifs. Le classement est fait sur la moyenne des rangs de *Bone Marrow* et *Umbilical Cord*. *Bone Marrow* : moelle osseuse ; *Umbilical Cord* : cordon ombilical.

Les essais cliniques sur l'amélioration des traitements à base de cellules souches hématopoïétiques se déroulent principalement aux Etats-Unis (Figure 16).

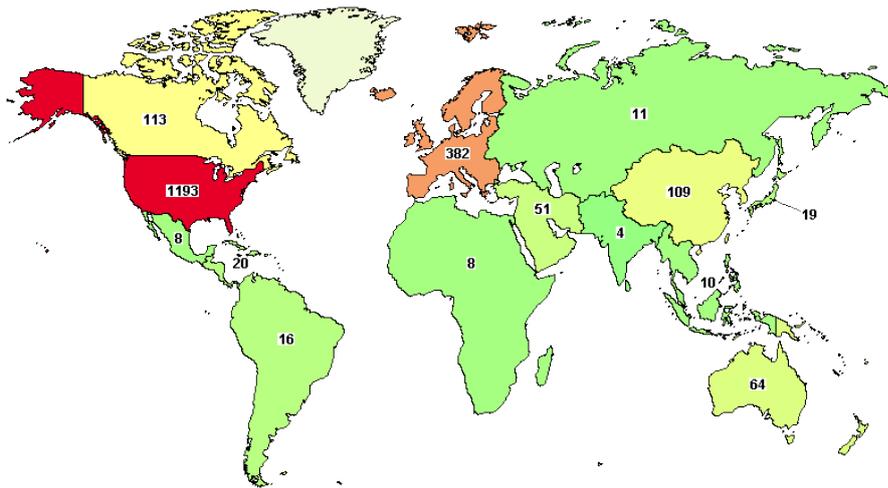


Figure 16. Localisation en mai 2014 des essais cliniques sur des traitements utilisant des cellules souches hématopoïétiques ([103]). Situation le 27 mai 2014.

L'amélioration de la transplantation de cellules souches du sang porte principalement sur : 1) la différenciation des cellules du sang en laboratoire à partir de cultures de cellules souches (ex : production massive de globules rouges) ; 2) l'augmentation du nombre de cellules souches pouvant être obtenues à partir du sang du cordon ombilical.

Mais ceci n'a pas empêché la création de thérapies originales contre le cancer de la prostate (deux AMM aux Etats-Unis), la réparation des cartilages du genou (une AMM aux Etats-Unis et une en Europe) et la réparation de la peau (deux AMM aux Etats-Unis).

([14], [18], [26], [54], [75], [99], [100], [101], [103])

Qu'attend-on des traitements à base de cellules souches mésenchymateuses ?

Les cellules souches mésenchymateuses (*stromal stem cell* Figure 1) font l'objet d'une recherche très active. Quatre traitements avaient une AMM en juin 2014 (un au Canada et trois en Corée).

Les cellules souches mésenchymateuses présentent des caractéristiques qui les rendent *a priori* très intéressantes : 1) elles sont faciles à extraire de la moelle osseuse ou du tissu adipeux ; 2) elles peuvent facilement être produites en grande quantité ; 3) elles ont une durée de vie limitée, ce qui diminue le risque qu'elles se transforment en cellules cancéreuses.

L'utilisation la plus immédiate est la réparation des os, en associant les cellules souches mésenchymateuses à des biomatériaux qui leur fournissent une matrice solide.

Mais le principal intérêt des cellules souches mésenchymateuses vient de leurs propriétés anti-inflammatoires et de leur capacité d'inhiber la réaction immunologique. Elles devraient permettre d'augmenter l'efficacité de la thérapie cellulaire en diminuant le risque de rejet de greffe. A ce titre, elles ne remplacent pas les cellules souches, elles servent d'adjuvant.

Une autre application envisagée est le traitement des maladies auto-immunes. C'est une piste beaucoup plus lointaine.

([24], [32], [54], [64] pp. 49-51, [65], [75])

Où se fait la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses ?

La recherche sur les cellules souches mésenchymateuses se fait principalement en Asie. Ceci est vrai tout autant pour la production scientifique que pour les essais cliniques (Tableau 3, Figure 17). Ceci n'empêche pas une forte présence des leaders occidentaux de la recherche en thérapie cellulaire (Etats-Unis, Allemagne, Italie).

#	Top Countries		Top Cities	
1	United States	3 641	Seoul	535
2	China	3 473	Beijing	492
3	Japan	952	Shanghai	455
4	Germany	904	Guangzhou	319
5	South Korea	897	Singapore	221
6	Italy	849	Boston	221
7	United Kingdom	507	Chongqing	211
8	France	387	Tehrān	193
9	Taiwan	352	Tokyo	189
10	Spain	338	Xi'an	177
11	Canada	316	Hangzhou	165
12	Netherlands	306	Taipei	162
13	Iran	291	London	157
14	Australia	248	Houston	156
15	India	243	Los Angeles	147
16	Brazil	242	Tianjin	147
17	Singapore	222	Wuhan	146
18	Switzerland	149	Nanjing	146
19	Belgium	148	New York City	145
20	Ireland	125	Chengdu	140

Tableau 3. Production scientifique dans le domaine de la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses ([102]). La production est mesurée par le nombre d'articles scientifiques entre le 1er janvier 2010 et le 25 mai 2014.

Les essais cliniques portent principalement sur les applications aux maladies cardio-vasculaires. Moins de 10 % en sont à l'évaluation de l'efficacité du traitement sur un échantillon représentatif de patients (phase III). Tous les autres en sont encore à la détermination des doses acceptables et des effets secondaires (phases I et II).

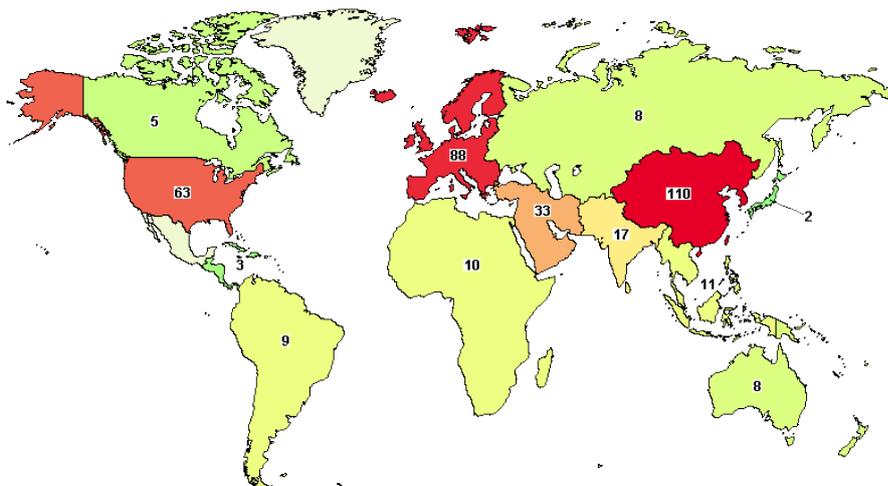


Figure 17. Localisation des essais cliniques sur des traitements utilisant des cellules souches mésenchymateuses ([104]). Situation le 27 mai 2014.

([75], [102], [104])

Quelles sont les thérapies à base de cellules souches pluripotentes ?

On est encore très loin de thérapies opérationnelles.

Au 28 mai 2014, il y avait dans le monde huit essais cliniques en cours ou terminés avec des cellules souches embryonnaires et aucun essai clinique avec des iPSC. Les huit essais étaient en phase I (évaluation des effets indésirables chez des volontaires en bonne santé). Un des essais portait sur les maladies coronariennes (cardiopathies ischémiques) et les sept autres sur une maladie oculaire (la dégénérescence de la macula).

Les chercheurs espèrent cependant que les cellules souches pluripotentes pourront traiter un jour un très grand nombre de maladies (ex : diabète, maladies cardiovasculaires, dystrophie musculaire, troubles neurologiques, lésions de la moelle épinière).

Les publications montrent que les chercheurs parient beaucoup sur les cellules pluripotentes pour trouver un traitement pour les maladies d'Alzheimer et de Huntington (Tableau 4).

Maladie	Embryonic Stem Cells	Induced Pluripotent Stem Cells	Cell- and Tissue-Based Therapy
Accident vasculaire cérébral	33	31	461
Dégénérescence maculaire	49	35	165
Diabète	209	106	1 955
Dystrophie musculaire	32	35	156
Lésions à la moelle épinière	110	54	734
Leucémie	369	105	4 466
Maladie d'Alzheimer	52	61	159
Maladie de Huntington	57	42	117
Maladie de Parkinson	149	149	272
Maladies chroniques du foie	12	10	1 852
Maladies coronariennes	152	83	1 673
Maladies du rein	88	45	1 735
Paralysie cérébrale	4	2	54
Sclérose en plaques	19	10	283
Sclérose latérale amyotrophique	31	52	150

Tableau 4. Production scientifique mondiale dans les applications thérapeutiques de la recherche sur les cellules souches. La production est mesurée par le nombre d'articles scientifiques entre le 1er janvier 2010 et le 25 mai 2014 (requêtes sur *gopubmed*). La colonne *Cell- and Tissue-Based Therapy* additionne les publications relevant des approches cellulaires et tissulaires classiques et celles sur les cellules pluripotentes.

Pour mémoire, le tout premier essai clinique pour un traitement à base de cellules souches embryonnaires avait été lancé en 2010 dans le but de réparer les lésions à la moelle épinière. L'essai a été abandonné au bout de quelques mois à cause d'un changement de stratégie industrielle du promoteur.

([22], [64] p. 52, [81], [105], [106], [112])

Les essais cliniques, entre rigueur scientifique et attentes du public

Quelle est la législation sur les thérapies cellulaires ?

Dans beaucoup de pays, la législation sur les thérapies cellulaires est plus souple que la législation générale sur les médicaments. C'est tout particulièrement le cas pour les traitements à base de cellules mésenchymateuses.

Les essais cliniques sont considérablement allégés (ex : Japon, Corée), quand ils ne sont pas tout simplement supprimés pour les thérapies utilisant les propres cellules du patient (ex : Australie, Mexique, Texas). Même dans le cas où il y a des essais, ceux-ci semblent souvent manquer de rigueur scientifique.

Cet assouplissement s'inscrit dans un climat général dominé par la nécessité de transformer très rapidement les résultats des recherches en laboratoire en traitements (*translational medicine* ou *médecine translationnelle*). Paradoxalement, on assiste dans le même temps à un durcissement de l'encadrement réglementaire des thérapies cellulaires en Chine et en Inde.

L'assouplissement de la législation sur les thérapies cellulaires s'accompagne de la prolifération de traitements qui n'ont fait l'objet d'aucun contrôle. Ils sont pratiqués dans de nombreux pays pour une diversité étonnante de maladies. L'Asie n'a pas l'exclusivité des médecins pratiquant ce type de traitement. On en trouve aussi en Amérique du Nord, en Australie et en Europe.

([28], [40], [47], [51], [65], [68], [84], [96])

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une recherche biomédicale pratiquée chez l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il ne peut être réalisé qu'avec l'autorisation des pouvoirs publics. Les personnes qui se prêtent à l'essai sont volontaires et elles sont au préalable informées « de façon loyale et exhaustive ».

Dans le cas des médicaments, les essais cliniques ont pour but de prouver que le traitement est sûr et efficace. Les deux conditions sont nécessaires pour que le traitement obtienne une autorisation de mise sur le marché.

L'Histoire montre qu'il est effectivement indispensable que les pouvoirs publics protègent les patients contre des produits sans valeur thérapeutique ou dangereux pour la santé. Ainsi, l'obligation de démontrer l'efficacité d'un produit pour obtenir le droit de le commercialiser a entraîné le retrait de près de 40 % des médicaments en 1962 aux Etats-Unis.

([10], [33], [40], [47], [63], [90], [113])

Pourquoi les essais cliniques sont-ils si lourds ?

Les autorités qui évaluent les médicaments craignent de rendre un avis favorable pour des traitements d'efficacité contestable ou présentant un risque anormalement élevé pour une partie de la population. Ceci les conduit à imposer des essais sur un très grand nombre de patients.

Aux Etats-Unis, le nombre de patients en phase III dépend de la fréquence de la maladie dans la population. Il va de 100 à 200 personnes pour une maladie génétique rare jusqu'à 30 000 personnes pour les traitements contre le cholestérol (oui, trente mille).

Les autorités américaines sont particulièrement prudentes quand il s'agit de traitements novateurs. La première entreprise qui a proposé un traitement à base de cellules souches embryonnaires a bataillé plus de deux ans avant de pouvoir lancer la phase I d'un essai clinique.

Certains pays, dont la Chine, ont une attitude plus entreprenante. Ils comptent surtout sur le suivi après la mise sur le marché pour détecter des effets secondaires rares (Tableau 5).

Phase	Objectif	Nombre de personnes	
		Etats-Unis	Chine
Phase I	Détermination des doses sans danger pour des volontaires sains	20-80	20-30
Phase II	Efficacité du traitement pour un groupe de malades homogène et identification des effets secondaires	100-300	plus de 100
Phase III	Idem phase II en diversifiant l'origine des malades et en comparant avec les traitements existants	1 000-3 000	plus de 300
Phase IV	Retour d'expérience après commercialisation (ex : effets secondaires rares et complications tardives)	Pharmaco-vigilance assurée principalement par les médecins traitants	plus de 1 000

Tableau 5. Les différentes étapes des essais cliniques et leur mise en œuvre aux Etats-Unis et en Chine dans le cas de pathologies fréquentes ([8], [25]).

([8], [22], [25], [29], [49])

Quels sont les arguments juridico-scientifiques sur les thérapies cellulaires non autorisées ?

On trouve un peu partout dans le monde des médecins qui utilisent des cellules mésenchymateuses contre des maladies jusqu'ici incurables. Ils prélèvent les cellules dans le tissu adipeux du patient et les injectent au niveau de l'organe lésé. C'est une pratique controversée car elle n'est pas fondée sur des essais cliniques.

Dire si elle est légale dépend du statut des cellules injectées : est-ce l'équivalent du sang stocké dans les centres de transfusion sanguine ou d'une autogreffe de moelle osseuse (les colonnes de droite et de gauche de la Figure 18) ? L'autorisation des pouvoirs publics n'est obligatoire que dans le premier cas.

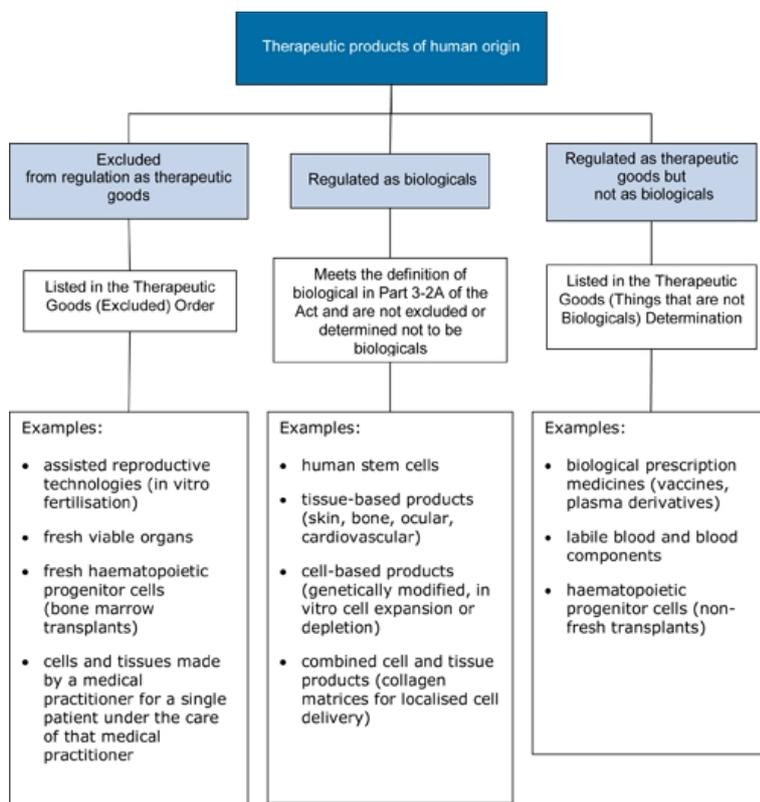


Figure 18. La réglementation des produits biologiques en Australie ([44]).

La réponse varie selon les pays. L’Australie considère qu’elles entrent dans la même catégorie que les autogreffes alors qu’elles sont assimilées au sang stocké aux Etats-Unis et dans l’Union européenne.

Un contrôle strict ne s’est pas imposé d’emblée. La Chine est passée par étape d’une réglementation « à l’australienne » à une réglementation « à l’européenne ». La FDA n’a obtenu gain de cause devant la justice américaine qu’en juillet 2012. Et les lobbies continuent leur pression pour obtenir une déréglementation de ce type de traitement (ex : Texas, Italie).

([27], [28], [40], [44], [46], [47], [56], [65], [70], [76], [85], [86])

Une simplification des essais cliniques est-elle envisageable ?

Pour la plupart des chercheurs, les essais cliniques sont le seul moyen d’aboutir à des conclusions scientifiques fiables. Ainsi les chercheurs chinois reconnus à l’étranger considèrent que la faiblesse des effectifs dans leurs essais nuit à la crédibilité scientifique de leur pays.

Cependant certains font remarquer que les procédures sont devenues hors de prix et qu’elles ne débouchent plus sur de nouvelles thérapies. Il s’écoule une douzaine d’années entre l’identification d’une molécule prometteuse en laboratoire et sa commercialisation. Neuf fois sur dix, la molécule est abandonnée car elle ne tient pas ses promesses lors des essais sur l’homme.

Par ailleurs, les pouvoirs publics sont soumis à la pression de la population à qui on fait miroiter des traitements miraculeux : *“many heart patients do not have the luxury of waiting many years for exhaustive research to be completed”*.

Une des pistes est de se rapprocher des normes chinoises en comptant sur un suivi sérieux en phase IV. La décision de reconduire ou pas l'AMM serait prise au bout de quelques années en fonction des résultats. C'est la solution retenue au Japon pour les thérapies cellulaires.

([13], [20], [25], [29], [50], [51], [65], [71])

Le traitement compassionnel correspond-il à un assouplissement des essais cliniques ?

Le traitement compassionnel ne remet pas en cause la logique des essais cliniques. Simplement les objectifs sont différents. Le traitement compassionnel vise à soigner une personne en particulier. Il est en contrepartie difficile d'en tirer des conclusions valables pour l'ensemble de la population. Le but des essais cliniques est le développement de connaissances biologiques ou médicales pour le bénéfice du plus grand nombre possible. Ceci implique en revanche la constitution d'un groupe témoin qui reçoit un traitement qui n'est pas nécessairement le plus efficace (ex : placebo).

Le traitement compassionnel n'est envisageable qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Il consiste généralement en un traitement prometteur en cours d'essais cliniques. Il peut aussi s'agir de l'utilisation d'un traitement en dehors du domaine couvert par l'AMM.

L'encadrement réglementaire et législatif est moins contraignant pour les traitements compassionnels que pour les essais cliniques. La préoccupation des pouvoirs publics est surtout de ne pas ouvrir la porte à d'éventuels charlatans. Le recours au traitement compassionnel nécessite en France une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par les pouvoirs publics.

([11], [27], [46], [63], [64] 52-53, [65], [93], [114])

L'industrie, les cellules souches et les thérapies cellulaires

Quels sont les obstacles à une industrialisation rapide des thérapies cellulaires ?

Passer du laboratoire à l'échelle industrielle nécessite au préalable la résolution de nombreux problèmes. Les difficultés sont de trois types : les problèmes éthiques, les incertitudes biologiques (ex : risque de cancer), le changement d'échelle (Tableau 6).

	Cellules souches embryonnaires	Cellules souches pluripotentes induites	Cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse	Cellules mésenchymateuses du tissu adipeux
Problèmes éthiques	+	+		
Risque de cancer	+	+		+
Instabilité génétique	+	+		+
Risque de rejet de greffe	+	+		
Production à grande échelle	+		+	+

Tableau 6. Problèmes éthiques, scientifiques et techniques dans le cas d'une utilisation des thérapies cellulaires à une échelle industrielle ([54]).

Les débats sur l'acceptabilité sociale des thérapies cellulaires influent sur le droit des brevets dans ce domaine et donc sur la rentabilité potentielle pour les investisseurs. Ils soulèvent aussi la question du statut des banques de cellules souches, notamment les banques de sang de cordon ombilical.

([54], [66], [83])

Peut-on breveter des inventions sur les cellules souches pluripotentes humaines ?

La réponse n'était pas claire en juin 2014. La tendance était plutôt non pour les cellules souches embryonnaires et plutôt oui pour les iPSC.

En 2011, la Cour de justice de l'Union européenne a exclu de la brevetabilité l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales ou à des fins de recherche scientifique. Seules les applications directement utiles à l'embryon sont brevetables (à des fins thérapeutiques ou de diagnostic). Toutefois, il appartient aux juridictions nationales de décider si le blastocyste constitue un embryon humain car l'Union européenne n'a pas de compétence légale pour réguler ce domaine.

En 2013, la Cour suprême des Etats-Unis a exclu de la brevetabilité les gènes humains parce qu'ils sont un produit de la nature. On ne sait pas si cette décision sera étendue aux cellules souches humaines.

Les iPSC échappent probablement à l'arrêt de la Cour de justice européenne car il est justifié par le refus d'une destruction massive d'embryons. Il est d'autre part possible d'argumenter qu'elles ne sont pas directement un produit de la nature. L'Université de Kyoto détient les brevets sur la technologie des iPSC.

([19], [21], [23], [72], [73], [82])

Quel est l'encadrement réglementaire des banques de sang de cordon ombilical ?

En France, le don repose sur les principes intangibles du consentement, de la gratuité et de l'anonymat. La conservation de sang de cordon à des fins autologues, c'est-à-dire pour soi-même ou son propre enfant est interdite par la loi. Seuls les établissements autorisés peuvent pratiquer le traitement et la conservation des greffons.

Même si ce n'est pas la raison d'être des banques publiques, l'utilisation autologue n'est pas strictement interdite dans d'autres pays (ex : Royaume-Uni).

On trouve dans beaucoup de pays des sociétés privées assurant le stockage de sang de cordon ombilical moyennant une redevance. Leur légitimité est mise en doute par les comités d'éthique car elles promettent plus qu'elles ne peuvent offrir : la probabilité est très faible que le sang de cordon stocké soit utile un jour au donneur ou à un membre de sa famille.

([4], [6], [12], [62], [67])

Existe-t-il des banques de cellules mésenchymateuses ?

Il n'existe pas à proprement parler de banques de cellules mésenchymateuses car elles peuvent facilement être extraites à tout moment du tissu adipeux. On peut toutefois considérer que la réponse est oui lorsqu'elles sont extraites des banques de sang de cordon ombilical. Il n'y a pas de banques de la moelle osseuse.

Certaines banques privées de sang de cordon ombilical utilisent les cellules mésenchymateuses du tissu adipeux dans le cadre de la chirurgie esthétique (rajeunissement de la peau). Elles proposent en option un stockage des cellules pour un traitement ultérieur.

([48], [53])

Pourquoi la thérapie cellulaire nécessite-t-elle des quantités industrielles de cellules ?

La thérapie cellulaire est un prolongement de la transfusion sanguine ou des greffes de moelle. Il faut disposer de stocks suffisamment abondants et divers pour pouvoir traiter très rapidement un patient sans risquer le rejet de greffe. Produire les cellules à injecter à partir du patient n'est pas une solution :

- Ça n'a pas de sens s'il s'agit d'une maladie dont l'origine est en grande partie génétique (ex : diabète).
- Les délais de fabrication ne permettent pas de répondre à une urgence. Par exemple, les cellules doivent être injectées dans le mois qui suit une lésion de la moelle épinière pour que le traitement ait des chances de succès alors qu'il faut plusieurs mois pour les préparer.

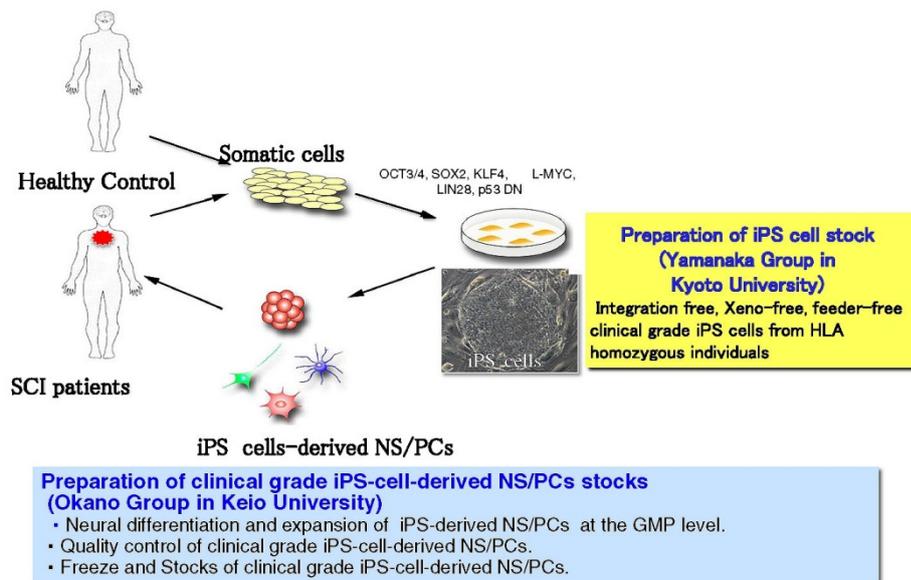


Figure 19. Stratégie pour le développement d'une thérapie cellulaire des lésions de la moelle épinière ([92]). NS/PCs : cellules multipotentes ou progénitrices du système nerveux ; GMP : bonnes pratiques de fabrication ; SCI : lésion de la moelle épinière.

La solution est de constituer des banques de cellules progénitrices des différents tissus compatibles avec la plupart des groupes HLA présents dans la population (Figure 19). Un tel système n'a de sens qu'à une échelle internationale. Les difficultés techniques et les coûts sont considérables. Il faudra des années pour qu'on dispose de stocks de cellules en quantité non limitée, standardisés, reproductibles, et validés sur le plan de la sécurité et de l'efficacité.

([19], [31], [34], [39], [60] p. 52, p. 55, [77], [92])

Qui finance la R&D sur la thérapie cellulaire ?

La R&D en thérapie cellulaire est financée principalement par les pouvoirs publics. Le Tableau 7 donne un aperçu du financement annuel dans plusieurs pays membres de l'*International Stem Cell Forum*. Dans de nombreux pays, ces financements ne font pas l'objet d'une comptabilité séparée.

Country	FY 2012 (Dollars in millions)
Australia	54,3
Canada	50,0
China	92,0
India	14,1
Korea	47,0
Netherlands	1,7
Sweden	8,1
Taiwan	2,0
United Kingdom	130,6
USA	1 467,4

Tableau 7. Financement annuel sur des fonds publics des recherches sur les cellules souches dans plusieurs pays membres de l'*International Stem Cell Forum* ([116]). Dans de nombreux pays, ces financements ne font pas l'objet d'une comptabilité séparée. FY : année fiscale.

Aux Etats-Unis, les *National Institutes of Health (NIH)* ont financé à hauteur de 11 284,5 millions de dollars la recherche sur les cellules souches pendant la période 2002-2013, dont 985,7 millions pour les cellules souches embryonnaires humaines (Figure 20). Il existe aussi des financements locaux d'un montant estimé à quatre ou cinq cents millions de dollars par an. Par exemple, la *California's Stem Cell Agency* a distribué, entre 2006 et 2013, 2 064 millions de dollars dont 518,2 millions pour les cellules souches embryonnaires et 289,3 millions pour les iPSC.

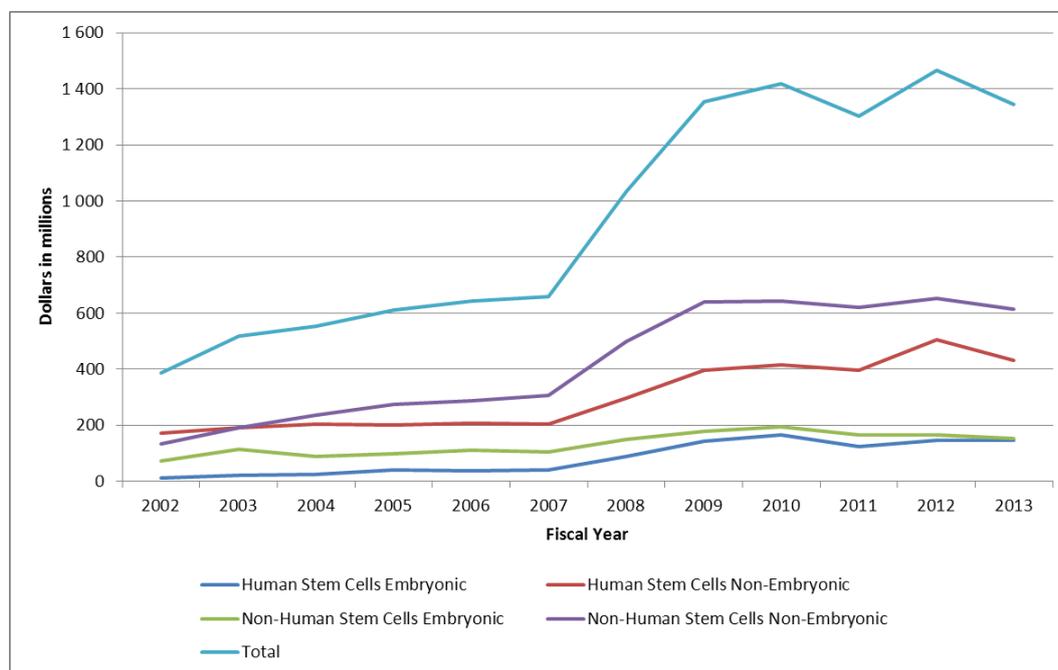


Figure 20. Financement de la recherche sur les cellules souches aux Etats-Unis par les *National Institutes of Health* ([91]). L'augmentation du budget à partir de l'exercice 2008 coïncide avec la présidence d'Obama.

Entre 2007 et 2013, la Commission européenne a accordé 250 millions d'euros à la recherche sur les cellules souches, dont 156,7 millions pour les cellules souches embryonnaires humaines.

En 2013, le gouvernement japonais a investi 170 millions d'euros pour le développement de thérapies cellulaires à partir de cellules souches iPSC. Il prévoit un budget supplémentaire de 650 millions d'euros sur dix ans.

([23], [34], [41], [45], [51], [57], [58] p. 28, p. 34, [69], [74], [89], [91], [107], [116])

Le secteur privé investit-il dans la thérapie cellulaire ?

Les grands groupes pharmaceutiques n'investissent pas dans la thérapie cellulaire. Ils considèrent que les espoirs de commercialisation sont trop lointains et les risques juridiques trop élevés (ex : droits de propriété sur les cellules injectées, brevetabilité). Ils n'ont d'ailleurs jamais investi dans la transplantation de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical.

Il existe environ 700 entreprises de médecine régénérative dans le monde. Ce sont des PME. Une centaine étudie des traitements à base de cellules souches ou de progénitrices, très peu parient sur les cellules pluripotentes.

Une autre activité commerciale est la collecte et le stockage de sang du cordon ombilical. Contrairement aux banques publiques, le sang est stocké au bénéfice exclusif du donneur et de ses proches.

([9], [94], [117])

Références

Les références sont classées par date de mise en ligne. Les URL ont été vérifiées en juin 2014. En cas de problème, il est généralement possible de récupérer le document avec un moteur de recherche en faisant une requête avec le titre.

1995-12-08 [1] Eric F. WIESCHAUS. From Molecular Patterns to Morphogenesis: The Lessons from *Drosophila*. Nobel Lecture.

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1995/wieschaus-lecture.pdf

2000-02-24 [2] Alain CLAEYS, Claude HURIET. Rapport sur le clonage le clonage, la thérapie cellulaire et l'utilisation thérapeutique des cellules embryonnaires. Assemblée nationale : n° 2198 (11ème législature) - Sénat : n° 238 (1999-2000). <http://www.assemblee-nationale.fr/11/rap-off/i2198.asp>

2001-07-16 [3] *Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions*. Department of Health and Human Services. <http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/fullrptstem.pdf>

2004-03-16 [4] Aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical. Avis du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne.

http://ec.europa.eu/bepa/european-group-ethics/docs/publ_op19_en.pdf

2006-02-23 [5] *Inside the Cell*. National Institutes of Health.

http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/pdf/inside_the_cell.pdf

2006-06-12 [6] Umbilical Cord Blood Banking – Scientific Advisory Committee Opinion Paper 2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SAC2UmbilicalCordBanking2006.pdf>

2006-08-21 [7] *Regenerative Medicine*. Department of Health and Human Services.

http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/Regenerative_Medicine_2006.pdf

2006-11-14 [8] Xianwen HU, Qingjun MA, Shuyong ZHANG. Biopharmaceuticals in China. *Biotechnology Journal*, **1** (2006) 1215–1224.

2007-06-26 [9] Parliamentary questions: Answer given by Mr Potočnik on behalf of the Commission. E-1384/2007. Commission européenne.

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=E-2007-1384&language=FR>

2007-11-15 [10] François LEMAIRE. Les 60 ans du procès des médecins de Nuremberg - Pourquoi le Code n'a-t-il pas été appliqué avant plusieurs décennies ? *médecine/sciences*, **23** (2007) 1063-1067.

<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2007/12/medsci20072311p1063.pdf>

2007-12-07 [11] Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

<http://ansm.sante.fr/content/download/4649/46839/version/4/file/atu1.pdf>

2008-05-22 [12] Dois-je conserver le sang de cordon ombilical de mon bébé au cas où il / elle en a besoin plus tard dans sa vie ? EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/faq/does-je-conserver-le-sang-de-cordon-ombilical-de-mon-b%C3%A9b%C3%A9-au-cas-o%C3%B9-il-elle-en-besoin-plus-tard->

2009-12-15 [13] Dominique S McMAHON, Halla THORSTEINSDÓTTIR, Peter A SINGER, Abdallah S DAAR. Cultivating regenerative medicine innovation in China. *Regenerative Medicine*, 5 (2010) 35–44.

2010-02-09 [14] Cellules souches de la peau : où se trouvent-elles et que peuvent-elles faire ? EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/cellules-souches-de-la-peau-o%C3%B9-se-trouvent-elles-et-que-peuvent-elles-faire>

2010-03-23 [15] Cancer : Une maladie des cellules souche ? EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/cancer-une-maladie-des-cellules-souche>

2010-07-19 [16] Nicholas J. LEEPER, Arwen L. HUNTER, John P. COOKE. Stem Cell Therapy for Vascular Regeneration: Adult, Embryonic, and Induced Pluripotent Stem Cells. *Circulation*, 122 (2010) 517-526.

2011-03-08 [17] Abhishek SOHNI, Catherine M. VERFAILLIE. Multipotent adult progenitor cells. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 24 (2011) 3–11.

2011-04-20 [18] Cellules souches sanguines : les pionnières de la recherche sur les cellules souches. EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/cellules-souches-sanguines-les-pionni%C3%A8res-de-la-recherche-sur-les-cellules-souches>

2011-09-05 [19] Rosario ISASI, Bartha M. KNOPPERS. From Banking to International Governance: Fostering Innovation in Stem Cell Research. *Stem Cells International*, (2011).

2011-09-28 [20] Heidi LEDFORD. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. *Nature*, 477 (2011) 526-528.

2011-10-18 [21] Arrêt de la Cour (grande chambre) du 18 octobre 2011. Affaire C-34/10 Oliver Brüstle contre Greenpeace eV. Cour de justice de l'Union européenne. <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?pro=&lgr=en&nat=or&oqp=&dates=&lg=&language=fr&jur=C%2CT%2CF&cit=none%252CC%252CCJ%252CR%252C2008E%252C%252C%252C%252C%252C%252C%252C%252Ctrue%252Cfalse%252Cfalse&num=C-34%252F10&td=%3BALL&pcs=Oor&avg=&page=1&mat=or&jge=&for=&cid=76567>

2011-11-15 [22] Jef AKST. First hESC Trial Kaput. *The Scientist*. <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/31391/title/First-hESC-Trial-Kaput/>

2011-12-12 [23] Charles KESSLER. EU Support to Stem Cell Research. Research and Innovation DG. European Commission. <https://www.ucs.ac.uk/about/events/conferences/regenerative-medicine-summit/charles-kessler.pdf>

2012-02-22 [24] Andre F. STEINERT, Lars RACKWITZ, Fabian GILBERT, Ulrich NÖTH, Rocky S. TUAN. Concise Review: The Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells for Musculoskeletal Regeneration: Current Status and Perspectives. *Stem Cells Translational Medicine*, 1 (2012) 237–247.

2012-03-09 [25] Avik S. A. ROY. Stifling New Cures: The True Cost of Lengthy Clinical Drug Trials. Project FDA No. 5. Manhattan Institute for Policy Research, Inc. http://www.manhattan-institute.org/pdf/fda_05.pdf

- 2012-04-03 [26] L'œil et les cellules souches : vers le traitement de la cécité. EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/l%27%C5%93il-et-les-cellules-souches%2%A0-vers-le-traitement-de-la-c%3%A9cit%3%A9>
- 2012-04-20 [27] Jocelyn KAISER. Texas Medical Board Approves Rules for Controversial Treatment. *Science*, 336 (2012) 284.
- 2012-05-08 [28] Srinivasan N. KELLATHUR, Huei-Xin LOU. Cell and tissue therapy regulation: Worldwide status and harmonization. The International Alliance for Biological Standardization. *Biologicals*, **40** (2012) 222-224.
- 2012-05-11 [29] Malorye ALLISON. Reinventing clinical trials. *Nature Biotechnology*, **30** (2012) 41-49.
- 2012-06-14 [30] Cédric BLANPAIN, George Q. DALEY, Konrad HOCHEDLINGER, Emmanuelle PASSEGUÉ, Janet ROSSANT, Shinya YAMANAKA. Stem cells assessed. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13** (2012) 471-476.
- 2012-06-14 [31] Shinya YAMANAKA. Induced Pluripotent Stem Cells: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell*, **10** (2012) 678-684.
- 2012-06-20 [32] Les cellules souches mésenchymateuses : les “autres” cellules souches de moelle osseuse. EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/les-cellules-souches-m%C3%A9senchymateuses-les-%E2%80%9Cautres%E2%80%9D-cellules-souches-de-moelle-osseuse>
- 2012-08 [33] Learn About Clinical Studies. *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>
- 2012-08-09 [34] David CYRANOSKI. Stem-cell pioneer banks on future therapies. *Nature*, **488** (2012) 139.
- 2012-08-11 [35] Johnson RAJASINGH. Reprogramming of Somatic Cells. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **111** (2012) 51-82.
- 2012-10-02 [36] Peter LÖSER, Sabine KOBOLD, Anke GUHR, Franz-Josef MÜLLER, Andreas KURTZ. Scope and Impact of International Research in Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **8** (2012) 1048–1055.
- 2012-10-11 [37] Milena BELLIN, Maria C. MARCHETTO, Fred H. GAGE, Christine L. MUMMERY. Induced pluripotent stem cells: the new patient? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13** (2012) 713-726.
- 2012-12-07 [38] Sir John B. GURDON. The Egg and the Nucleus: A Battle for Supremacy. Nobel Lecture. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon-lecture.html
- 2012-12-07 [39] Shinya YAMANAKA. The Winding Road to Pluripotency. Nobel Lecture. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/yamanaka-lecture.html
- 2012-12-07 [40] Douglas SIPP, Leigh TURNER. U.S. Regulation of Stem Cells as Medical Products. *Science*, **338** (2012) 1296-1297.

2012-12-07 [41] Chris MASON, Mark J. McCALL, Emily J. CULME-SEYMOUR, Shalini SUTHASAN, Simon EDWARDS-PARTON, Gregory A. BONFIGLIO, Brock C. REEVE. The Global Cell Therapy Industry Continues to Rise during the Second and Third Quarters of 2012. *Cell Stem Cell*, **11** (2012) 735-739.

2012-12-19 [42] Cellules souches de cordon ombilical : applications actuelles et défis futurs. EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/cellules-souches-de-cordon-ombilical-applications-actuelles-et-d%C3%A9fis-futurs>

2013-01 [43] Hématopoïèse, cellules souches hématopoïétiques, facteurs de croissance. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/23-hematopoiese-cellules-souches-hematopoiétiques-facteurs-de-croissance>

2013-01-08 [44] Products regulated as biologicals. Therapeutic Goods Administration, Australia. <http://www.tga.gov.au/industry/biologicals-products-regulated.htm#.U48HF0qZ1ZI>

2013-01-24 [45] David CYRANOSKI. Japan's stimulus package showers science with cash. *Nature*, **493** (2013) 465.

2013-02-14 [46] David CYRANOSKI. Stem cells in Texas: Cowboy culture. *Nature*, **494** (2013) 166-168.

2013-03-05 [47] Robert H. AICHER, Esq. Is the FDA Regulating the Practice of Medicine? *Aesthetic Surgery Journal*, **33** (2013) 452-455.

2013-04-03 [48] Cellules souches du tissu adipeux – Sécurité et qualité pour la médecine esthétique. SSCB - Swiss Stem Cell Bank. <http://www.stembank.ch/FR-CH/Cellules-souches-du-tissu-adipeux-f2032d00>

2013-04-16 [49] Biotechnology in China - Q&A. IHEST. <http://www.ihest.fr/international-edition/multimedia-library/biotechnology-in-china-q-a>

2013-04-16 [50] The Pharmaceutical Industry and China – Q&A. IHEST. <http://www.ihest.fr/international-edition/multimedia-library/the-pharmaceutical-industry-and>

2013-04-25 [51] David CYRANOSKI. Japan to offer fast-track approval path for stem cell therapies. *Nature*, **19** (2013) 510.

2013-05-13 [52] Patrick CAHAN, George Q. DALEY. Origins and implications of pluripotent stem cell variability and heterogeneity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14** (2013) 357-368.

2013-05-15 [53] M. DHANASEKARAN, S. INDUMATHI, R. POOJITHA, A. KANMANI, J. S. RAJKUMAR, D. SUDARSANAM. Plasticity and banking potential of cultured adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *Cell and Tissue Banking*, **14** (2013) 303-315.

2013-05-22 [54] Bridget M. DEASY, Jordan E. ANDERSON, Shannon ZELINA. Regulatory Issues in the Therapeutic Use of Stem Cells. In *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*, Jose A. ANDRADES edit. ISBN 978-953-51-1108-5.

2013-05-30 [55] M. William LENSCH, Christine L. MUMMERY. From Stealing Fire to Cellular Reprogramming: A Scientific History Leading to the 2012 Nobel Prize. *Stem Cell Reports*, **1** (2013) 5–17.

2013-06-12 [56] Maurizio BIFULCO, Patrizia GAZZERRO. The right to care and the expectations of society – controversial stem cell therapy in Italy. *EMBO reports*, **14** (2013) 578.

2013-06-18 [57] Carte des ressources canadiennes dans le domaine des cellules souches et de la médecine régénératrice : survol des travaux de recherche sur les cellules souches et la médecine régénérative au Canada. Ministère de l'industrie du Canada. <http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/hn01746.html#cn-tphp>

2013-07-01 [58] Regenerative medicine. Science and Technology Committee - First Report. House of Lords. <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/23.pdf>

2013-07-12 [59] Allen M. SPIEGEL. The Stem Cell Wars: A Dispatch from the Front. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 124 (2013)

2013-08-06 [60] Rapport annuel 2012 de l'Agence de la biomédecine. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf

2013-08-07 [61] Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi no 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. <http://www.juridique-biomedecine.fr/uploads/documents/loi-n-2013-715-du-6-aot-2013-tendant--modifier-la-loi-n-2011-814-du-7-juillet-2011-relative--la-biothique-en-autorisant-sous-certaines-conditions-la-recherche-sur-l-embryon-et-les-cellules-souches-emb.pdf>

2013-08-19 [62] Cameron L STEWART, Lorena C APARICIO, Ian H KERRIDGE. Ethical and legal issues raised by cord blood banking — the challenges of the new bioeconomy. *The Medical Journal of Australia*, **199** (2013) 290-292.

2013-09-09 [63] Alice BOMBOY. Les essais cliniques. Pourquoi sont-ils incontournables ? *Science & Santé*, **16** (2013) 22-33. http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/science-sante/dossier_ss16_septembre_octobre_2013

2013-10-09 [64] Agence de la biomédecine – Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement – septembre 2013. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/ripg_vdef.pdf

2013-10-09 [65] Paolo BIANCO, Roger BARKER, Oliver BRÜSTLE, Elena CATTANEO, Hans CLEVERS, George Q DALEY, Michele DE LUCA, Lawrence GOLDSTEIN, Olle LINDVALL, Christine MUMMERY, Pamela G ROBEY, Clara SATTLER DE SOUSA E BRITO, Austin SMITH. Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls. *The EMBO Journal*, **32** (2013) 1489–1495.

2013-10-13 [66] Mahendra S RAO. LULL(ed) into complacency: a perspective on licenses and stem cell translational science. *Stem Cell Research & Therapy*, **4** (2013) 98

2013-10-14 [67] Le don, le prélèvement et la greffe de sang de cordon. Agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/Don-prelevement-et-greffe-de-sang,52>

2013-11-13 [68] Alessandro BLASIMME, Emmanuelle RIAL-SEBBAG. Regulation of Cell - Based Therapies in Europe: Current Challenges and Emerging Issues. *Stem Cells and Development*, **22** Supp. 1 (2013) 14-19.

2013-11-13 [69] Paul S. KNOEPFLER. Key Action Items for the Stem Cell Field: Looking Ahead to 2014. *Stem Cells and Development*, **22** Supp. 1 (2013) 10-12.

2013-11-18 [70] Qi ZHOU. Regulatory and Legal Frameworks for Offering Stem Cell Therapies in China. Stem Cell Therapies: Opportunities for Assuring the Quality and Safety of Unregulated Clinical Offerings Workshop.
<http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/QualityUnregulatedStemCellTherapies/Zhou%20pdf.pdf>

2013-11-18 [71] Toshio MIYATA. Regulatory and legal frameworks for offering stem cell therapies in Japan. Stem Cell Therapies: Opportunities for Assuring the Quality and Safety of Unregulated Clinical Offerings Workshop.
<http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/QualityUnregulatedStemCellTherapies/Miyata%20pdf.pdf>

2013-11-25 [72] Myrthe G NIELEN, Sybe A de VRIES, Niels GEIJSEN. European stem cell research in legal shackles. *The EMBO Journal*, **32** (2013) 3107–3111.

2013-12-04 [73] Nicholas A. ZACHARIADES. Stem Cells: Intellectual Property Issues in Regenerative Medicine. *Stem Cells and Development*, **22** Supp. 1 (2013) 59-62.

2013-12-04 [74] Sarah BURNINGHAM, Adam OLLENBERGER, Timothy CAULFIELD. Commercialization and Stem Cell Research: A Review of Emerging Issues. *Stem Cells and Development*, **22** Supp. 1 (2013) 80-84.

2013-12-06 [75] Matthew D LI, Harold ATKINS, Tania BUBELA. The global landscape of stem cell clinical trials. *Regenerative Medicine*, **9** (2014) 27–39.

2013-12-19 [76] Editorials. Stem-cell fiasco must be stopped. *Nature*, **504** (2013) 331.

2014-01-02 [77] Kevin G. CHEN, Barbara S. MALLON, Ronald D.G. McKAY, Pamela G. ROBEY. Human Pluripotent Stem Cell Culture: Considerations for Maintenance, Expansion, and Therapeutics. *Cell Stem Cell*, **14** (2014) 13-26.

2014-01-08 [78] Yaser ATLASI, Leendert LOOIJENGA, Riccardo FODDE. Cancer Stem Cells, Pluripotency, and Cellular Heterogeneity: A WNTer Perspective. *Current Topics in Developmental Biology*, **107** (2014) 373-404.

2014-01-08 [79] Sean M. CULLEN, Allison MAYLE, Lara ROSSI, Margaret A. GOODELL. Hematopoietic Stem Cell Development: An Epigenetic Journey. *Current Topics in Developmental Biology*, **107** (2014) 39-75.

2014-01-08 [80] Ana Mafalda Baptista TADEU, Valerie HORSLEY. Epithelial Stem Cells in Adult Skin. *Current Topics in Developmental Biology*, **107** (2014) 109-131.

2014-01-09 [81] Viviane TABAR, Lorenz STUDER. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: challenges and recent progress. *Nature Reviews Genetics*, **15** (2014) 82-92.

2014-01-24 [82] Eliot MARSHALL. Historic Patent on Embryonic Stem Cells Faces Scrutiny. *Science*, **343** (2014) 359.

2014-02-12 [83] Anna FRENCH, Kim BURE, David A. BRINDLEY. An Assessment of the Key Barriers to the Commercialization and Clinical Adoption of Pluripotent Stem Cell Therapies. *Rejuvenation Research*, **17** (2014) 84-88.

2014-02-19 [84] Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS). Agence Nationale de la Recherche. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/biologie-sante/programme-de-recherche-translationnelle-en-sante-prts/>

2014-02-24 [85] Stem cells. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000471.jsp

2014-02-24 [86] Summaries of scientific recommendations on classification of advanced-therapy medicinal products. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0

2014-02-24 [87] Alexander van SERVELLEN, Ikuko OBA. Stem cell research: Trends in and perspectives on the evolving international landscape. *Research Trends*, **36** (2014) 6-10.

2014-03-03 [88] Barbara S. MALLON, Rebecca S. HAMILTON, Olga A. KOZHICH, Kory R. JOHNSON, Yang C. FANN, Mahendra S. RAO, Pamela G. ROBEY. Comparison of the molecular profiles of human embryonic and induced pluripotent stem cells of isogenic origin. *Stem Cell Research*, **12** (2014) 376–386.

2014-03-07 [89] Progress Toward Therapies: Research We Fund. California's Stem Cell Agency. <http://www.cirm.ca.gov/our-progress/research-we-fund>

2014-03-25 [90] Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/milestones/ucm128305.htm>

2014-04-01 [91] NIH Stem Cell Research Funding, FY 2002–2013. In *Stem Cell Information*. National Institutes of Health. <http://stemcells.nih.gov/research/funding/pages/Funding.aspx>

2014-04-05 [92] Hideyuki OKANO, Shinya YAMANAKA. iPS cell technologies: significance and applications to CNS regeneration and disease. *Molecular Brain*, **2014**, **7**:22

2014-04-16 [93] Pour un accès précoce aux médicaments. Organisation européenne pour les maladies rares (EURORDIS). <http://www.eurordis.org/fr/usage-compassionnel>

2014-04-21 [94] ARM Annual Industry Report – 2014. Alliance for Regenerative Medicine. <http://alliancerm.org/news/download-must-have-industry-report>

2014-05-01 [95] Insoo HYUN. Regulate embryos made for research. *Nature*, **509** (2014) 27-28.

2014-05-08 [96] Alison ABBOTT. Doubts over heart stem-cell therapy. Study queries early-phase trials of heart-disease treatment. *Nature*, **509** (2014) 15-16.

2014-05-25 [97] Query: Human Embryonic Stem Cell last5years[time]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-25 [98] Query: Induced Pluripotent Stem Cells[mesh] last5years[time]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-25 [99] Query: Stem Cells[mesh] last5years[time] "Bone Marrow"[mesh]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-25 [100] Query: Umbilical Cord[mesh] "Stem Cells"[mesh] last5years[time]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-25 [101] Query: Adult Stem Cells[mesh] Skin[mesh] -"Induced Pluripotent Stem Cells"[mesh] last5years[time]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-25 [102] Query: Mesenchymal Stromal Cells[mesh] last5years[time]. *gopubmed knowledge base*. Transinsight GmbH. <http://www.gopubmed.com/web/gopubmed/>

2014-05-27 [103] Query: Hematopoietic stem cell | Phase 1, 2, 3, 4. *ClinicalTrial.gov*. <http://clinicaltrial.gov>

2014-05-27 [104] Query: Mesenchymal stem cells | Phase 1, 2, 3, 4. *ClinicalTrial.gov*. <http://clinicaltrial.gov>

2014-05-27 [105] Query: Embryonic stem cells | Phase 1, 2, 3, 4. *ClinicalTrial.gov*. <http://clinicaltrial.gov>

2014-05-27 [106] Query: induced pluripotent stem cells | Phase 1, 2, 3, 4. *ClinicalTrial.gov*. <http://clinicaltrial.gov>

2014-05-28 [107] Initiative citoyenne européenne « Un de nous » : la Commission européenne publie sa réponse. Commission Européenne - IP/14/608. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-608_fr.htm?locale=FR

2014-06 [108] Le grand dictionnaire terminologique. <http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/>

2014-06 [109] NIH Human Embryonic Stem Cell Registry. http://grants.nih.gov/stem_cells/registry/summary_data.htm

2014-06 [110] Mark HILL. UNSW Embryology. ISBN: 978 0 7334 2609 4 - UNSW CRICOS Provider Code No. 00098G. http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Main_Page

2014-06 [111] Clonage animal à des fins alimentaires. Ministère de l'agriculture. <http://agriculture.gouv.fr/FAQ-clonage-animal-alimentation>

2014-06 [112] FAQ about stem cells and regenerative medicine. EuroStemCell. <http://www.eurostemcell.org/stem-cell-faq>

2014-06 [113] Les essais cliniques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/%28offset%29/0>

2014-06 [114] Glossaire relatif aux essais cliniques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>

2014-06 [115] World Stem Policies. The Hinxton Group. <http://www.hinxtongroup.org/wp.html>

2014-06 [116] International Stem Cell Forum. <http://www.stem-cell-forum.net/>

2014-06-05 [117] Erika Check HAYDEN. Funding windfall rescues abandoned stem-cell trial. *Nature*, **510** (2014) 18.