

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

Quand les cellules souches réparent les os

Adieu broches et vis ? Pour réparer les fractures, des chercheurs développent une technique novatrice : la greffe de cellules souches mésenchymateuses associées à un biomatériau. Le but ? Faciliter la régénération des os peinant à cicatriser, comme c'est le cas dans 10 % des fractures. Nom du projet : ORTHOUNION.

Connaissez-vous les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ? Elles sont présentes dans tout l'organisme, au sein du tissu adipeux, de la moelle osseuse, etc. Multipotentes, elles sont capables de se différencier en différents types de cellules, comme les cellules graisseuses, ou adipocytes, les cellules cartilagineuses, appelées chondrocytes, mais aussi les cellules osseuses, les ostéoblastes. Cette dernière propriété est au cœur des recherches menées par l'unité Inserm 1238, à Nantes. « Notre idée, c'est d'utiliser ces cellules souches mésenchymateuses pour induire la cicatrisation des fractures osseuses non consolidées après plusieurs mois d'immobilisation », explique **Pierre Layrolle**, directeur de recherche Inserm dans l'unité. Dans cette optique, le projet européen ORTHOUNION a débuté en janvier 2017. Son but : tester, dans le cadre d'un essai clinique de grande envergure, l'efficacité d'un traitement consistant à réparer les os à partir de CSM combinées à un biomatériau. Sans qu'on ne sache vraiment pourquoi, 10 % des fractures ne cicatrisent pas seules et nécessitent une reconstruction osseuse

Pierre Layrolle : unité 1238 Inserm/CHU Nantes – Université de Nantes, Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés



↑ Implant sous-cutané formé de cellules souches et d'un biomatériau chez la souris (projet REBORNE)

chirurgicale, ce qui concernerait un million de personnes en Europe chaque année et jusqu'à deux millions et demi dans le monde.

Le mystère de la cicatrisation osseuse

En général, le chirurgien prélève un morceau d'os sur le bassin ou le péroné du patient, puis le greffe sur l'os peinant à se régénérer seul. Cette technique, si elle a fait ses preuves, présente cependant des inconvénients. Elle impose par exemple deux sites de chirurgie, un pour le prélèvement, un pour la greffe. Et les complications post-opératoires au niveau du site de prélèvement ne sont pas anodines : quand de l'os est retiré en vue d'une greffe au niveau de la hanche par exemple, cela crée un creux qui peut être à l'origine de douleurs problématiques et persistantes.

↓ Cellules souches mésenchymateuses humaines en culture



Qui plus est, les quantités d'os qui peuvent être ainsi prélevées restent, somme toute, limitées.

Mené de 2010 à 2015 dans huit pays, le projet européen REBORNE, qui a précédé ORTHOUNION et était coordonné par Pierre Layrolle lui-même, a déjà permis de valider une solution alternative à ces greffes dites autologues : greffer non plus de l'os mais des cellules souches mésenchymateuses associées à un biomatériau, des granules de phosphate de calcium. « Le prélèvement de CSM se fait au niveau de la moelle osseuse. Mais, leur concentration dans l'échantillon n'étant pas assez élevée – seule 1 cellule sur 100 000 est une cellule mésenchymateuse –, il faut les mettre en culture afin de les faire se multiplier, décrit Pierre Layrolle. Après deux à trois semaines, on dispose de plusieurs centaines de millions de cellules souches. » Le biomatériau auquel ces cellules sont ensuite associées, le phosphate de calcium, est un analogue chimique du minéral osseux : au niveau de la greffe, il sert d'échafaudage aux cellules souches et favorise leur prolifération. Celles-ci se différencient ensuite en cellules osseuses, contribuant à la réparation de l'os. Le projet REBORNE ne s'est pas limité à un seul cas de figure. Quatre essais cliniques de phase II, réalisés sur de petits groupes de



© Inserm/Pierre Layrolle

⬆ Procédure de mélange des cellules souches mésenchymateuses cultivées avec les granulés de biomatériau

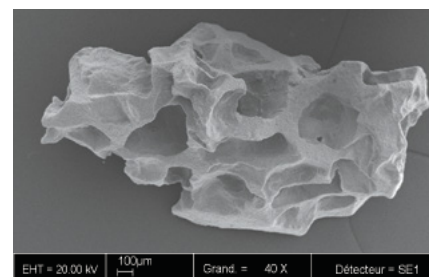
patients afin de tester l'efficacité du traitement, ont été conduits : l'un avait pour objectif de reconstruire des fentes palatines (becs de lièvre) chez l'enfant, un autre dans le domaine de la chirurgie maxillo-faciale était lié à l'augmentation osseuse avant la pose d'implants, et les deux restants concernaient le domaine orthopédique et s'attachaient respectivement à pallier des nécroses de la hanche et des fractures non consolidées. « Pour ce dernier par exemple, la consolidation osseuse s'est faite chez pratiquement tous les patients, se réjouit Pierre Layrolle. Sur les 30 qui ont participé, nous n'avons noté qu'un seul échec. » Les résultats sont encore en cours d'analyse. Mais, ils sont très encourageants et ont été déterminants pour lancer le nouveau projet ORTHOUNION, un essai comparatif de phase III, mené cette fois-ci sur un groupe plus large d'une centaine de patients et dans plusieurs centres hospitaliers, en France, Espagne, Italie et Allemagne.

L'aventure du secretome

Parmi la diversité des cellules souches, le choix des cellules souches mésenchymateuses ne doit rien au hasard. Lorsque l'organisme subit un traumatisme, des cellules immunitaires, les macrophages[⚡], envoient des signaux chimiques afin d'attirer ces CSM sur le site lésé. Là, elles servent à cicatrifier le tissu endommagé, et ce en

se différenciant en cellules épidermiques quand les dommages touchent la peau ou en ostéoblastes quand c'est un os qui est fracturé, etc. Ce qui se passe au niveau moléculaire intéresse plus particulièrement Pierre Layrolle. « Mon rôle au sein d'ORTHOUNION sera d'identifier les biomarqueurs de la cicatrisation osseuse chez les patients qui recevront une greffe de cellules souches et de biomatériau. Certaines personnes cicatrisent bien, elles ont la capacité à produire beaucoup d'os. Pour d'autres, c'est tout le contraire. Pourquoi ? », s'interroge le chercheur. L'hypothèse privilégiée est que ce serait le secretome, autrement dit les molécules secrétées par les CSM, qui boosterait la régénération osseuse. Avec son équipe, Pierre Layrolle va étudier la composition de ce secretome puis mettra ces résultats en corrélation avec les résultats cliniques. Une bourse Marie Skłodowska-Curie de la Commission européenne, attribuée à Meadhbh Brennan, post-doctorante dans l'équipe, permettra d'approfondir ce travail dans le laboratoire d'Ali Khademhosseini à la Harvard Medical School. Objectif : être capable de déterminer, en fonction de la composition du secretome, quels patients cicatriseront bien lors d'une greffe de cellules souches, et ceux chez qui la cicatrisation posera problème.

Ces recherches pourraient aussi permettre d'améliorer la sélection de donneurs de CSM au vu de leur capacité à produire les facteurs essentiels à une bonne cicatrisation. Si les greffes autologues de CSM s'avèrent les plus indiquées, notamment pour des raisons de compatibilité, des greffes de don-



© Inserm/Pierre Layrolle

⬆ Granulé de phosphate de calcium biphasé

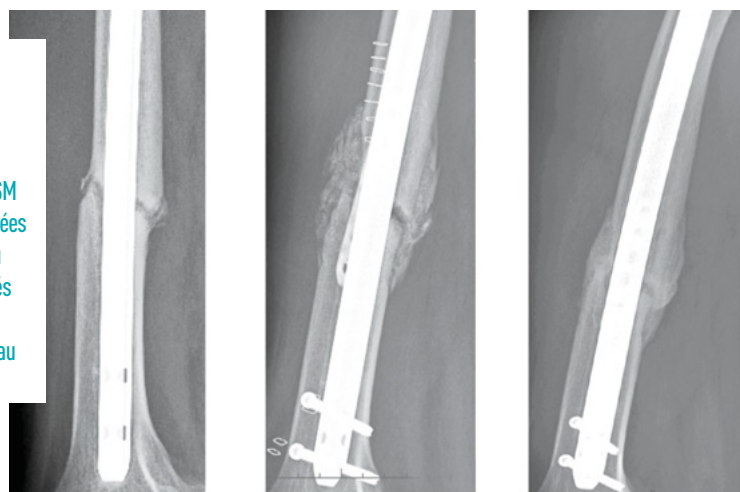
neur à recevoir pourraient en effet être plus économiques dans le cas de cellules souches. « Préparer un greffon de cellules souches est un processus long, notamment parce qu'il faut attendre que les cellules se multiplient. En utilisant les cellules souches du patient, on prend aussi le risque de perdre le greffon si au moment prévu de l'opération, le patient n'est pas à même de le recevoir, parce qu'il est à malade par exemple », précise le chercheur. L'alternative ? Des stocks de cellules souches issues de donneurs, triées sur le volet afin que les molécules qu'elles secrètent soient favorables à la régénération osseuse et disponibles à tout moment, car cultivées en amont de la demande. Le pari scientifique se concrétisera-t-il ? Rendez-vous en 2021, à la fin du projet ORTHOUNION.

Alice Bomboy

⚡ **Greffe autologue.** Greffe au cours de laquelle les cellules sont prélevées dans son organisme puis administrées au patient lui-même.

⚡ **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

⬆ Traitement d'une fracture non consolidée du fémur par une association de CSM autologues cultivées et de biomatériau à base de granulés de phosphate de calcium biphasé au cours d'ORTHO1



© Inserm/Pierre Layrolle

Avant opération

Après opération

6 mois plus tard