



Séance académique dédiée

« **Cellules souches en thérapeutique** »

Mercredi 4 octobre 2017 à 14 h 00

Salle des Actes

Faculté de Pharmacie de Paris

4 avenue de l'Observatoire Paris 6

Ordre du jour

1. OUVERTURE DE LA SÉANCE par le Président, Claude VIGNERON

2. ASSEMBLÉE (ordre du jour adressé séparément)

3. ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du compte rendu de la séance académique du 20 septembre 2017
- ✓ Informations du Président
- ✓ Lecture de la correspondance et informations de la Secrétaire Perpétuel
- ✓ Élections
 - **membres associés** (par ordre alphabétique) - Voir note de présentation jointe
 - Michel HAMON
 - Claude LECLERC
 - Thierry MOREAU-DEFARGES
 - **membre correspondant national de la 4^{ème} section** - cv sur le site privé
 - Olivier GROSS (IdF)*
 - **correspondants européens ou à titre étranger** - cv sur le site privé
 - Peng YU (États-Unis)
 - Marie-Josée BLANCO-PIETRO (Espagne)
 - Jakub FICHNA (Pologne)
 - Paulus MULDER (Hollande)
 - Jikta ULRICHOVA (République Tchèque)
 - Yahia CHERRAH (Maroc)
 - Catherine BILONG (Cameroun)
 - Monidarin CHOU (Cambodge)
 - Kamel DAOUD (Algérie)
 - James C. ROBINSON (États-Unis)
 - Ulrike KREYSA (Allemagne)
 - **membre titulaire Ile-de-France et non Ile-de-France des 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} sections**- cv sur le site privé
 - 4^{ème} 1^{ère} ligne : Christine HACHE (13 voix)**
 - 2^{ème} ligne : Marie-Paule SERRE
 - 5^{ème} 1^{ère} ligne : Agnès BROUARD (11 voix)**
 - 2^{ème} ligne : Yvonnick BÉZIE
 - 6^{ème} 1^{ère} ligne : Jean-Ulrich MULLOT (9 voix)**
 - 2^{ème} ligne : Sylvie RABOUAN
 - 6^{ème} 1^{ère} ligne : Frédéric DE BLAY (8 voix)**
 - 2^{ème} ligne : Pierre BENOÎT

* numéro de département

** nombre de voix reçus en section

4. TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

« Cellules souches en thérapeutique »

Introduction par Serge BRAUN (5 mn), membre de l'Académie nationale de Pharmacie

EXPOSÉS

« *État de l'art sur les recherches et les essais cliniques de dérivés des cellules souches pluripotentes humaines* »

Pr. Marc PESCHANSKI, *Directeur Scientifique de l'Institut I-Stem, Institut des Cellules Souches pour le Traitement et l'Étude des maladies Monogéniques (I-Stem, INSERM/UEVE 861, CECS/AFM-Téléthon) Corbeil-Essonnes Évry*

La découverte réalisée en 1998 par l'équipe américaine de James A. Thomson des conditions dans lesquelles pouvaient être cultivées les cellules souches embryonnaires (ES) humaines, complétée au milieu des années 2000 par celle des techniques permettant d'induire la pluripotence dans des cellules adultes (iPS) par l'équipe japonaise de Shinya Yamanaka, a changé profondément les perspectives de la médecine régénératrice, en même temps qu'elle renouvelait radicalement les conditions de la recherche pharmacologique, notamment pour les maladies génétiques. L'importance de ces cellules tient à leur double singularité, leur capacité illimitée à produire à chaque cycle de prolifération deux cellules strictement semblables à la cellule-mère – autorisant virtuellement la production de n'importe quelle quantité de cellules humaines physiologiques – et la possibilité d'obtenir, à partir de ces cellules, n'importe lequel des phénotypes cellulaires de l'organisme humain grâce à l'activation de voies de signalisation propres à chaque lignage, selon des séquences reproduisant les programmes développementaux physiologiques. La maîtrise de ces deux propriétés a été, pendant une bonne décennie, l'objectif de la plupart des équipes engagées dans les recherches portant sur ces cellules. Dès la fin des années 2000, toutefois, un bon nombre de travaux se sont progressivement éloignés des questions les plus fondamentales pour s'orienter vers les domaines d'application.

Le premier de ces domaines, le plus connu, est celui de la médecine régénératrice, c'est-à-dire de la substitution de cellules saines transplantées à des cellules perdues par les patients du fait de lésions dégénératives ou accidentelles. Les indications pathologiques pour lesquelles des essais cliniques ont été ou vont prochainement être lancés sont très variées mais ont en commun d'avoir été choisies parce que l'on possédait déjà, en laboratoire, les protocoles nécessaires pour produire en grande quantité et à homogénéité les populations cellulaires d'intérêt. La plupart des essais cliniques réalisés depuis 2011 concernent l'implantation intra-rétinienne de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, y compris le seul démarré à ce jour avec des cellules iPS. Depuis deux ans, d'autres essais concernent le diabète et les traumatismes spinaux, et d'autres encore sont annoncés pour les années qui viennent sur des maladies neurodégénératives (Parkinson, Huntington) et des ulcères cutanés.

En parallèle, les cellules souches pluripotentes ont été mises à profit pour découvrir le potentiel thérapeutique de composés pharmacologiques ou tester leur toxicité. Ces recherches se sont appuyées sur un corpus très important de résultats obtenus grâce à l'étude de ces cellules sur les mécanismes physiologiques et physiopathologiques. La toxicologie prédictive s'appuie sur des cellules par ailleurs saines alors que la recherche thérapeutique repose sur des cellules porteuses de défauts génétiques (ES du diagnostic pré-implantatoire ou iPS). Les premiers essais cliniques découlant de l'identification sur ces modèles de composés au potentiel thérapeutique ont démarré, et le « pipeline » se remplit dès à présent très rapidement.

« *Patient IPC derived disease models in drug development* »

Pr. Ulf NEHRBASS, *Chief Executive Officer, Ksilink (Centre de recherche translationnelle franco-allemand), Strasbourg*

Ksilink is a new French German translational center spanning the integrated therapy development process from bed to bench and back to the bed. It focuses on connecting unmet patient needs with excellent clinical and academic research.

Ksilink employs target-agnostic visual discovery technologies to exploit morphometric characteristics of genetically validated, relevant cellular disease models based on induced pluripotent stem cells (iPSCs) directly derived from patients. Primary patient material lies at the foundation of a new era of disease models with exceptional functional significance and with a high predictive value. Their adaptation into drug development accelerates the process and aims at increasing the probability of success, in particular in clinical Phase II. Ksilink is designed to be at the forefront of this new development. Three strategic axes based on patient-derived disease models give evidence of that: A neuro-degenerative axis is looking at new approaches in Parkinson's disease pathways, Duchenne Muscular Dystrophy is being advanced in collaboration with Anagenesis (an innovative french start up) and a third focus is on genetic diseases linked to cardiomyopathies.

In all these models Isogenic controls juxtapose healthy with diseased cells from the same patient. Ksilink's expertise in deep learning computation can extract robust screening readouts from subtle, disease specific alterations in these isogenic models. Based on these technological breakthroughs, Ksilink can start drug discovery directly in patient-derived Proof-of-Concept models.

« Contrôle qualité des produits basés sur les cellules souches embryonnaires et humaines »
Aurore LACROIX, Responsable des Affaires Réglementaires et Assurance Qualité chez GENOSAFE
Résumé à venir

« Aspects éthiques des applications des cellules souches »
Pr. Hervé CHNEIWEISS, Directeur de recherche au CNRS, directeur du laboratoire Neurosciences Paris Seine,
Président du comité d'éthique de l'Inserm

Les questions éthiques soulevées par les applications des cellules souches sont de nature très différentes selon le type de cellules souches. Pour les cellules souches somatiques adultes, utilisées depuis plus de 40 ans dans la greffe de moelle par exemple pour les traitements des maladies hématologiques, les questions sont apparentées au don d'organe et à l'évaluation bénéfique/risque des thérapies cellulaires et géniques. Pour les cellules souches d'origine embryonnaire, des questions plus spécifiques concernant les conditions du don des embryons à la recherche se posent. Les versions successives des lois de bioéthique ont amélioré la situation de la recherche en France mais une grande insécurité juridique demeure face à des opposants très actifs. Enfin concernant les cellules souches adultes induites à la pluripotence on retrouve des questions d'évaluation de la balance bénéfique/risque, en particulier la stabilité du phénotype et s'y ajoutent des questions de propriété intellectuelles qui peuvent retarder voir entraver certaines recherches

Conclusions par Serge BRAUN, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Clôture par le Président Claude VIGNERON