

# LA PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES

## A PARTIR DE CELLULES SOUCHES

Mme Marie Catherine GIARRATANA  
Ingénieur de recherche  
UPMC, UMRS 938  
PARIS

Depuis de nombreuses années, la transfusion sanguine se heurte à de constantes difficultés d'approvisionnement. Si les situations de crise (guerres, catastrophes climatiques, accidents...) expliquent en partie la pénurie de dons, d'autres raisons doivent être évoquées comme le vieillissement de la population. Or, d'après l'ONU, les plus de « 60 ans » représentent déjà aujourd'hui 13% de la population mondiale (soit 900 millions de personnes) et les projections futures sont encore plus alarmistes. Il faut donc s'attendre à une augmentation des besoins transfusionnels, conséquence directe des pathologies liées à l'âge.

A ceci s'ajoute les besoins spécifiques de certains groupes, tels les porteurs d'anomalies de l'hémoglobine: leur nombre représenterait 8% de la population mondiale (soit près de 600 millions d'individus). Parmi ceux-ci, 120 millions sont atteints par la drépanocytose, et nombre de ces malades ne survivent qu'au prix de transfusions répétées. Sa fréquence en France, en fait même la *première* maladie génétique affectant sa population.

Dans ce contexte, disposer de sources complémentaires en globules rouges devient un enjeu de santé public à l'échelle mondiale. Or, malgré 50 années de recherche, les substituts sanguins (sous forme d'hémoglobine stabilisée/recombinante et les perfluorocarbones) ont montré leur faible efficacité chez l'homme, voire même leur contribution directe au décès par infarctus dans 30% des cas comme cela a été démontré par les essais cliniques. C'est pourquoi la génération *in vitro* de globules rouges à partir des cellules souches pourrait devenir une alternative intéressante aux produits transfusionnels classiques en combinant la suffisance en approvisionnement, la production de produits sanguins de phénotype particulier et la diminution des risques infectieux.

La manipulation *in vitro* des cellules souches (CS) et leur utilisation chez l'homme s'inscrit depuis plusieurs décades comme outil de la thérapie cellulaire. En démontrant qu'il était possible de générer massivement des globules rouges de culture (GRc) à partir de CS hématopoïétiques, notre équipe a affiché clairement des vues transfusionnelles et nos travaux ont réellement marqué le pas dans ce domaine depuis une décennie. Tout récemment (Journal Blood, 2011), nous avons démontré que les GRc produits à partir des propres CS circulantes d'un donneur sont capables de survivre chez l'homme aussi longtemps que des GR natifs.

Entre temps, nous-mêmes et d'autres groupes ont montré la faisabilité de produire des GRc à partir de nouvelles sources de CS issues notamment des cellules embryonnaires (ESC) ou des cellules pluripotentes induites (hiPSC). Si ces deux types de cellules ont le potentiel de produire de façon illimitée des GRc, les hiPSC (cellules somatiques adultes reprogrammées) surmontent les problèmes éthiques liés à l'utilisation des cellules embryonnaires. Les hiPSC permettent les applications extrêmement restreintes de l'autotransfusion. Cependant, nos propres desseins s'inscrivent dans un champ d'application plus vaste et ambitieux. En effet, les hiPSC offrent la possibilité d'ajuster finement les compatibilités entre donneurs et receveurs. En effet, les antigènes ABO et Rhésus ne sont que les quelques représentants des 300 antigènes présents à la surface du GR. D'autres antigènes (tels que Kell, Duffy, Kidd, MNS...) sont responsables des phénomènes d'allo-immunisation notamment chez les patients polytransfusés. En France, on estime à 4% le pourcentage d'individus devenus allo-immunisés suite aux transfusions répétées, soit près de 25 000 personnes pour lesquels des produits sanguins « personnalisés » seraient indispensables. Or, en choisissant astucieusement les donneurs d'hiPSC, nous avons calculé qu'avec seulement 3 clones individuels, 99% des besoins des patients polytransfusés seraient couverts. Dans le même temps, une étude du registre français concernant les phénotypes de « sangs rares » montre que 15 clones d'hiPSC couvriraient 100% des besoins des patients d'origine caucasienne.

Cependant, ces perspectives prometteuses ne doivent pas mettre sous silence l'immense défi qui reste encore à relever. Un tel développement industriel, même limité dans un premier temps aux polytransfusés et aux groupes sanguins rares, est totalement

dépendant d'automates spécifiquement dédiés à la production de GRc. Or, de tels appareillages n'existent pas encore à ce jour. Dans ce domaine, tout reste à faire car la production de GRc à partir de CS répond à des contraintes toutes particulières, compte tenu des masses cellulaires colossales qui entrent en jeu. En effet, un seul culot globulaire contient environ 2000 milliards de GR et l'expérience de notre équipe a consisté en l'injection de seulement 10 milliards de cellules. Ces chiffres illustrent clairement les difficultés techniques qui restent à contourner. Par ailleurs, l'extrapolation des coûts de production d'un culot globulaire issu de l'ingénierie cellulaire est aujourd'hui difficile à entrevoir. Il demeure évident que ces coûts diminueront au fur et à mesure du développement des biotechnologies. Pour exemple, le coût des facteurs de croissance a chuté globalement de 10 fois durant la dernière décade. Quant aux délais dans la mise au point de ces « bioréacteurs à globules rouges », ils seront directement fonction des moyens mis en œuvre. Un tel projet ambitieux fait appel à des compétences multidisciplinaires et nécessite un réel support économique. A ce prix, les premières productions pourraient alors émerger d'ici à 7 à 10 ans.