

BIOTECHNOLOGIE

Des globules rouges made in France

Produire de façon automatisée des globules rouges de « culture » à partir de cellules souches humaines ? La France veut relever le défi. Mais d'ici là, les dons sont toujours nécessaires !

Mi-juillet, face à des stocks de sang qui n'avaient jamais été aussi bas depuis cinq ans, la Suisse lance un appel au don. La France n'est pas non plus à l'abri d'une pénurie, surtout en période estivale en raison de la baisse des dons. « Avec l'augmentation de l'espérance de vie, les besoins vont croissant, alors que le nombre de personnes en âge de donner diminue », souligne Luc Douay (☞). Il n'est donc pas étonnant que de nombreux pays caressent aujourd'hui l'idée de produire des globules rouges de manière industrielle. Les potentialités de marché vers les pays du Sud, où les circuits de dons sont peu développés, sont en outre gigantesques.

L'équipe de Luc Douay est pionnière dans ces recherches. En 2004, elle réussit à générer *in vitro* des globules rouges fonctionnels à partir de cellules souches (☞) hématopoïétiques (CSH) (☞) prélevées dans le sang de cordon ombilical humain. Publiée dans *Nature Biotechnology*, la preuve du concept est faite. Mars 2011, l'équipe lance le projet *StemRed* en collaboration avec les entreprises Cellectis et Bertin Technologies, l'université Pierre-et-Marie-Curie, l'Établissement français du sang et le Centre d'étude des cellules souches. Son objectif : relever le défi d'une production automatisée. « Un obstacle technologique va-t-il apparaître ? D'ici trois ans, nous devrions le savoir », affirme le chercheur.

Les États-Unis et la Grande-Bretagne se sont aussi lancés dans la course. Chacun suivant une approche différente, focalisant leurs efforts sur des cellules souches « précurseurs » des globules rouges distinctes. Les États-Unis



© DUNG VO TRUNG / LOOKATSCIENCES

Procédure de fabrication « industrielle » de globules rouges

misent sur les CSH issues du cordon ombilical. « Cette approche est intéressante mais elle implique la collecte des cordons et impose une production par lots. Pour approvisionner les patients polytransfusés (☞) ou ceux au groupe sanguin rare, il faudrait au moins recueillir 5 % de tous les cordons ombilicaux des États-Unis sur une année », selon Luc Douay. Côté anglais, on se concentre sur les cellules souches embryonnaires issues d'embryons nés de fécondation *in vitro*. Mais des questions d'ordre éthique se posent. « Il n'est pas non plus possible de choisir son donneur », ajoute le chercheur.

La France a pris un virage plus novateur avec les cellules souches pluripotentes induites (iPS). Issues de n'importe quelle cellule différenciée, elles sont reprogrammées en cellules souches. En 2010, l'équipe a montré qu'il était possible d'induire la différenciation d'iPS vers des globules rouges matures. Mais les quantités obtenues sont faibles : 1 500 globules rouges à partir d'une iPS, contre 4 500 à partir d'une cellule souche embryonnaire et plusieurs millions à partir d'une CSH !

Pourquoi s'engager alors sur une telle piste ? « Avec seulement trois lignées d'iPS, nous pourrions transfuser 99 % des personnes polytransfusées ou ayant un groupe sanguin rare. Nous avons là la source de globules rouges « universels » ! » Les inconvénients ? En plus de la faible prolifération actuelle des iPS, leur capacité de maturation terminale est encore limitée. C'est tout l'objectif du projet *StemRed* que d'améliorer ces deux aspects. En attendant les usines à globules rouges, peut-être d'ici une dizaine d'années, les dons de sang restent vitaux. ■ **Gaëlle Lahoreau**

La preuve du concept chez l'homme

L'équipe de Luc Douay avait déjà montré que les globules rouges de « culture », fabriqués à partir de cellules souches hématopoïétiques, se comportaient comme des globules rouges natifs, ou transférés, chez les souris. Il en est de même chez l'homme ! Ces résultats, fondés sur le premier essai clinique, sont à paraître dans *Blood*. Reste maintenant à savoir à partir de quelles cellules souches on va les fabriquer !



© DUNG VO TRUNG / LOOKATSCIENCES

Cellules souches en culture, à droite 10 jours après : plusieurs millions de globules rouges

Cellule souche

Cellule indifférenciée qui peut devenir une cellule de n'importe quel type de tissu ou d'organe.

Cellule souche hématopoïétique

Cellule mère des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

Patients polytransfusés

Patients dont les maladies nécessitent de pratiquer régulièrement des transfusions. Certains d'entre eux s'immunisent progressivement contre les antigènes présents à la surface des globules rouges.

☞ **Luc Douay** : unité 938 Inserm/Paris 6, Prolifération et différenciation des cellules souches : application à la thérapie cellulaire hématopoïétique, chef du service d'hématologie et d'immunologie biologiques de l'hôpital Saint-Antoine, professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC) et directeur scientifique de l'Établissement français du sang (EFS) d'Île-de-France

☞ C. Mazurier, L. Douay, H. Lapillonne, *Curr Opin Hematol*, juillet 2011;18(4) : 249-53