

Portrait du Pr Pierre CATTAN, Service de Chirurgie Générale, Endocrinienne et Digestive, Hôpital Saint Louis - Lauréat du Prix Biothérapie 2010 Thermo Fisher Scientific

Le 14 juin dernier, à l'occasion du 8^{ème} congrès annuel de la SFTCG (Société Francophone de Thérapie Cellulaire et Génique), le Professeur Pierre CATTAN s'est vu remettre le Prix Biothérapie Thermo Fisher Scientific, pour son projet de recherche intitulé « Remplacement œsophagien par ingénierie tissulaire chez le porc – approche hybride ».

Le Pr CATTAN effectue ses travaux de recherche dans l'équipe du Pr LARGHERO, au sein de l'unité Inserm UMR940, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris. Le Pr LARGHERO est également responsable de l'Unité de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis. C'est dans cette structure que le Pr CATTAN nous a reçus le 30 Juin.

Le Prix Biothérapie Thermo Fisher Scientific 2010, en lien avec le milieu hospitalier

Rappelons que le Prix Biothérapie Thermo Fisher Scientific, doté de 10 000 €, récompense chaque année un projet innovant en recherche fondamentale ou clinique en thérapie génique, en thérapie cellulaire ou en immunothérapie.

La sélection est réalisée sur des critères d'originalité, de faisabilité et de compétitivité. L'argumentation scientifique du projet, son adéquation technique et la présentation de résultats préliminaires sont également pris en compte.

« C'est la toute première fois que le Prix Biothérapie est remis à un laboratoire dont les travaux sont en relation directe avec le milieu hospitalier », explique M. Yves SIGNOR, country marcom leader, Thermo Fisher Scientific France.

Implantée sur le campus de l'Hôpital Saint Louis, l'équipe du Pr Pierre CATTAN est rattachée à l'unité Inserm UMR940. Elle est intégrée au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire, dont le nouveau responsable, le Pr Jérôme LARGHERO, successeur de Marc BENBUNAN, nous accompagne dans la visite de ses laboratoires.

Quand la R&D côtoie la production de grade clinique...

« Notre Unité se compose de deux structures distinctes : l'une dédiée à la préparation de produits cellulaires à visée de greffe, et l'autre dévolue à la R&D », explique le Pr LARGHERO.

→ L'Unité de Thérapie Cellulaire est une structure en charge de la préparation, du conditionnement, du contrôle, de la conservation et de la distribution des produits de thérapie cellulaire à visée thérapeutique. L'Unité dispose d'une autorisation d'établissement délivrée par l'Afssaps, et est également accréditée au niveau européen (JACIE - Joint Accreditation Committee ISHAGE-Europe) et international (WMDA - World Marrow Donor Association-). L'activité concerne en particulier la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang placentaire, utilisées dans le traitement de patients atteints d'hémopathies ou de certaines tumeurs solides. Les CSH proviennent soit d'un donneur (allogreffe), soit du patient lui-même (autogreffe).

L'Unité de Thérapie Cellulaire fournit ainsi chaque année les produits cellulaires de quelque 300 autogreffes, 150 allogreffes et gère par ailleurs la Banque de Sang de Cordon de l'AP-HP.

« Ces résultats représentent 10 % de l'activité nationale », commente le Pr LARGHERO. « L'Hôpital Saint Louis s'impose à ce titre comme le plus grand centre de greffes à l'échelle européenne, produisant à lui seul 40 à 50 % des cellules souches hématopoïétiques utilisées dans les unités de soins des hôpitaux de l'AP-HP... ».

La majorité des produits cellulaires issus de l'Unité intéressent les pathologies hématologiques, mais d'autres champs thérapeutiques sont également concernés, avec par exemple la greffe d'îlots de Langerhans (diabète de type 1), de cellules musculaires (dystrophies musculaires) ou de biomatériaux cellularisés... et « prochainement, nous l'espérons, de substituts produits par ingénierie tissulaire pour le remplacement de l'œsophage », ajoute le Pr Pierre CATTAN. Ces thématiques entrent parfaitement dans le cadre des projets développés au sein du CIC-BT Saint Louis (Centre d'Investigation Clinique Intégré en Biothérapies, directeur Marc BENBUNAN).

Notez que cette activité de préparation de greffons cellulaires est associée à un contrôle de qualité rigoureux dont les responsabilités et le lieu d'exercice, comme l'exige la réglementation, sont distincts de ceux de la production...

→ L'activité R&D s'illustre, quant à elle, aussi bien au stade de la recherche fondamentale qu'à celui du transfert (adaptation des procédés de culture, du laboratoire vers la clinique). « Plus de dix essais cliniques sont aujourd'hui menés en parallèle par l'Unité », explique Jérôme LARGHERO. Trois thématiques sont au cœur de nos investigations : la reconstitution hématopoïétique, l'immunothérapie et la réparation tissulaire... »

Visite guidée...

Près de trente personnes collaborent au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire de l'Hôpital Saint Louis et de l'équipe de recherche ; une quinzaine au sein de l'Unité de thérapie cellulaire - dont neuf techniciennes et un ingénieur qualité - et presque autant pour la recherche avec une équipe de titulaires, complétée de plusieurs ingénieurs, post-doctorants, thésards et étudiants en master M2. Ces cinq dernières années, l'Unité a sensiblement développé ses activités et renforcé ses moyens. En juin 2005, elle a investi de nouveaux locaux dédiés à la production et au contrôle de qualité, parallèlement à la création d'une structure de transfert.

→ L'Unité de Thérapie Cellulaire intègre donc aujourd'hui trois secteurs :

- une zone Production qui réunit, sur près de 160 m² et sous atmosphère contrôlée (classe 10.000), trois salles de transformation des greffons de CSH, quatre salles de culture dédiées aux autres types cellulaires, et une pièce pour le matériel de centrifugation ;

- un laboratoire de contrôle de qualité d'environ 50 m², de classe 100.000, où sont réalisés les examens *in process* de quantification et d'exploration fonctionnelle des cellules transformées dans le secteur de production. « Il s'agit de s'assurer des critères de fonctionnalité des greffons, d'en déterminer notamment la viabilité, la composition cellulaire, la stérilité... », précise M. LARGHERO. Entre autres technologies utilisées : la cytométrie en flux, la culture des progéniteurs, les tests Elisa, les tests endotoxines...



De gauche à droite (parmi les membres de l'équipe de Saint Louis): Nicole Balitrand, Thomas Domet, Marc Benbunan, Pierre Cattan, Jérôme Larghero, Tigran Poghosyan, Séverine Lecourt, Valérie Vanneaux, Audrey Cras, entourés par l'équipe Thermo

- deux salles de cryobiologie de plus de 100 m², équipées de deux appareils de descente en température programmée et de 16 cuves à vapeur d'azote (-150°C) pour le stockage des greffons cellulaires cryopréservés. Chaque cuve peut contenir jusqu'à 300 échantillons de cellules souches hématopoïétiques ou 3000 échantillons de sang de cordon. Ces salles sont dotées d'un dispositif de surveillance des paramètres de stockage dans les cuves N₂ et de gestion des alarmes.

→ La R&D a par ailleurs emménagé dans les anciens locaux de l'Unité de Thérapie Cellulaire ; 125 m² de laboratoires et de bureaux, pour s'adapter à l'activité Recherche. Trois salles blanches - dont une de classe 100 000 et deux de classe 10 000 - sont consacrées à la recherche translationnelle.

« Ces étapes de transfert consistent à réaliser des pré-runs dans les conditions cliniques », nous explique M. LARGHERO. « Il s'agit en effet de tester les préparations de thérapie cellulaire et notamment la répétabilité de leur production, en vue d'un usage clinique... »

Gros plan sur les travaux de recherche du Pr Pierre CATTAN

Lauréat du Prix Biothérapie 2010 Thermo Fisher Scientific, le Pr Pierre CATTAN dirige un projet de recherche initié il y a un an et intitulé « Remplacement œsophagien par ingénierie tissulaire chez le porc – approche hybride ».

« Notre objectif vise à analyser la faisabilité du remplacement de l'œsophage cervical chez le porc par un substitut construit *in vitro* selon une approche hybride », explique le Pr CATTAN. « Cette approche débute par l'assemblage d'une matrice extra-cellulaire porteuse de cellules musculaires et d'une membrane amniotique porteuse de cellules épithéliales. Il s'agit ensuite d'implanter l'ensemble dans le grand épiploon de l'animal, puis après une étape de maturation de quinze jours, d'effectuer le remplacement œsophagien proprement dit. »

Moins de 5 laboratoires travaillent actuellement sur ce sujet au niveau mondial. L'équipe du Pr CATTAN réunit à elle seule trois chirurgiens, un docteur ès Sciences (PhD) et trois techniciens. Ses investigations s'étendent de la recherche translationnelle, réalisée au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire, jusqu'aux études cliniques menées dans le Service de Chirurgie

de l'Hôpital Saint Louis. Des collaborations multicentriques sont par ailleurs engagées, notamment avec des chercheurs et des médecins du CHRU de Lille dont le savoir-faire et l'animalerie, permettront de réaliser les expériences *in vivo*.

« Nous avons aujourd'hui réussi à mettre au point les techniques de prélèvement, d'isolement et d'expansion des cellules musculaires et des cellules épithéliales, ainsi que les conditions d'ensemencement de la matrice extra-cellulaire et de la membrane amniotique », précise Pierre CATTAN. « Nous entrerons dès l'automne 2010 dans les phases « *in vivo* » de notre projet... »

A plus long terme, d'autres objectifs seront visés tels que le remplacement de segments d'œsophage plus longs, notamment à l'étage thoracique, dans le même modèle animal. « En cas de succès, un dossier sera déposé à l'Afssaps et au CPP (Comité de Protection des Personnes) afin d'obtenir l'autorisation d'un essai thérapeutique », souligne Pierre CATTAN.

« Nous recherchons par ailleurs des partenaires industriels pour l'essai de matrices extra-cellulaires différentes de celle que nous utilisons actuellement, afin d'améliorer les performances de l'ensemencement cellulaire », poursuit le Pr CATTAN. « Enfin, nous souhaitons construire une matrice pré-vascularisée, qui permettrait d'améliorer la survie cellulaire après implantation du substitut chez le receveur ; nous avons déjà pris contact dans cette optique avec une équipe institutionnelle... »

Les projets ne manquent donc pas au sein de l'équipe du Pr Pierre CATTAN. Les premiers résultats sont très prometteurs, et de nouvelles extensions des laboratoires sont envisagées, sous l'égide de l'Unité de Thérapie Cellulaire. « D'ici 2011, nous devrions en effet disposer de 200 m² supplémentaires pour notre activité Recherche », confirme le Pr LARGHERO. « Parallèlement aux programmes du Pr Pierre CATTAN sur le remplacement œsophagien et les îlots de Langerhans, un autre projet dans le domaine de l'ingénierie tissulaire ainsi qu'une nouvelle équipe de recherche pourraient être accueillis dans nos locaux... »

S. DENIS

Pour en savoir plus :

Pr Pierre CATTAN, adjoint au chef de service Chirurgie générale, endocrinienne et digestive
Email : pierre.cattan@sls.aphp.fr
Pr Jérôme LARGHERO, responsable de l'Unité de Thérapie Cellulaire
Email : jerome.larghero@sls.aphp.fr