

Les cellules souches du cordon ombilical dans le traitement du sepsis : exemples d'applications dans le choc septique et les formes graves de COVID19.

UMR CNRS 7365 IMoPA, Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus (UTCT, CHRU de Nancy)

Le choc septique est actuellement la onzième cause de mortalité à travers le monde à égalité avec les infarctus du myocarde. Sa physiopathologie extrêmement complexe reste mal connue et le choc septique, ne bénéficiant que d'une prise en charge symptomatique, présente un taux de mortalité de 40%. Parmi les thérapeutiques innovantes à l'étude apparaissent les cellules stromales mésenchymateuses (CSM). En effet, des études murines ont mis en évidence que les CSM principalement issues de tissus adultes comme la moelle osseuse (MO) ou le tissu adipeux, étaient en mesure d'améliorer la survie, la défaillance d'organes mais également la bactériémie de souris soumises à un choc septique. Cependant, les propriétés des CSM varient en fonction du tissu dont elles sont issues. Nous nous sommes intéressés, en collaboration avec le Pr S Gibot de l'unité Inserm 1116, aux CSM d'origine fœtale issues de la Gelée de Wharton du cordon ombilical (CSM-GW).

Notre premier objectif a été de comparer, dans un modèle murin de choc septique, l'action des CSM-MO à celle des CSM-GW et à un groupe contrôle recevant du PBS. Les souris recevant des CSM présentaient significativement moins d'infiltration d'organes par des cellules immunitaires inflammatoires. La bactériémie était significativement plus faible dans le sang et la rate uniquement avec les CSM-GW comparé au PBS et la survie significativement augmentée uniquement avec les CSM-GW. De plus, en raison de leur importante capacité de prolifération et de l'accessibilité du tissu source, les CSM-GW semblent plus avantageuses que les CSM-MO.

Nous avons ensuite évalué l'action des CSM-GW dans un modèle porcin de péritonite afin de se rapprocher de la clinique humaine. Cette étude, menée en aveugle et en présence d'un médecin réanimateur expérimenté, a permis de mettre en évidence que les CSM-GW, produites en grade clinique en flacons de culture en 2 dimensions (Cellstacks) et utilisées juste après décongélation, étaient en mesure d'améliorer la survie, les paramètres hémodynamiques ainsi que les défaillances d'organes.

Ces travaux ont conduit à un dépôt de brevet validé en Europe. La licence d'exploitation exclusive a été confiée à la start-up *StemInov* créée en 2019 dans ce but et lauréate du concours i-Lab.

Les travaux pré-cliniques ont permis de déposer à l'ANSM un protocole clinique de phase IIa d'utilisation des CSM-GW dans le choc septique. Cet essai a été autorisé et un premier patient a été inclus. En 2020, des publications ayant montré un intérêt potentiel des CSM dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire à une infection à SARS-CoV-2, nous avons obtenu l'autorisation de réaliser un essai comparatif en double aveugle de phase IIa avec des CSM-GW. Les résultats préliminaires cliniques bien que non significatifs du fait du faible effectif sont très encourageants et cette étude confirme la très bonne tolérance de ce traitement.

L'un des défis actuels est de produire de grandes quantités de CSM-GW afin de réaliser des essais cliniques de plus grande envergure. Grâce à la labellisation de *l'Intégrateur Industriel MTInov* dans le contexte du *Gand Défi Biomédicament* en Aout 2020 (UTCT et Laboratoire de Génie des Procédés du CNRS), le scale-up de production en bioréacteur sur microporteurs est au cœur de nos développements.