



**HAL**  
open science

## Biothérapies pour les troubles de l'érection et la maladie de la Peyronie: ou en est-on ?

W. Akakpo, A. Schirmann, L. Ferretti, K. Ben-Naoum, D. Carnicelli, J.-P. Graziana, V. Hupertan, F.X. Madec, F. Marcelli, C. Methorst, et al.

### ► To cite this version:

W. Akakpo, A. Schirmann, L. Ferretti, K. Ben-Naoum, D. Carnicelli, et al.. Biothérapies pour les troubles de l'érection et la maladie de la Peyronie: ou en est-on ?. Progrès en Urologie, 2020, 30, pp.1000 - 1013. 10.1016/j.purol.2020.05.002 . hal-03492954

**HAL Id: hal-03492954**

**<https://hal.science/hal-03492954v1>**

Submitted on 15 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **BIOETHERAPIES POUR LES TROUBLES DE L'ERECTION ET LA MALADIE DE LA PEYRONIE : OU EN EST-ON ?**

Akakpo W<sup>1</sup>, Schirmann A<sup>2</sup>, Ferretti L<sup>3</sup>, Ben-Naoum K<sup>4</sup>, Carnicelli D<sup>5</sup>, Graziana J-P<sup>6</sup>,  
Hupertan V<sup>7</sup>, Madec Fx<sup>8</sup>, Marcelli F<sup>9</sup>, Methorst C<sup>10</sup>, Morel-Journal N<sup>11</sup>, Savareux L<sup>12</sup>, Terrier  
Je<sup>11</sup>, Faix A<sup>13</sup>, Huyghe E<sup>14</sup>, Yiou R<sup>2</sup>

Akakpo W et Schirmann A ont également participé au manuscrit.

1. Service d'Urologie, Hôpital universitaire de la Pitié Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, 75013 Paris, France.
2. Service d'Urologie, CHU Henri Mondor, Créteil, France
3. Service d'Urologie, Hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, Villenave-d'Ornon, France
4. Service d'Urologie, CHU de Nîmes, France
5. Service d'Urologie, CH de Chambéry, France
6. Clinique mutualiste de la porte de l'Orient, Lorient, France
7. Cabinet Médical Paris Batignolles, Paris, France
8. Service d'Urologie, CHU de Nantes, France
9. Service d'Urologie, CHRU de Lille, France
10. Service d'Urologie, CH des quatre villes, Saint-Cloud, France
11. Service d'Urologie, CH Lyon Sud, France
12. Hôpital privé de La Châtaignerie, Beaumont, France
13. Clinique mutualiste Beau Soleil, Montpellier, France
14. Service d'Urologie, CHU de Toulouse, France

### **Auteur correspondant :**

René Yiou, MD, PhD

APHP, service d'urologie, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 51 av du Maréchal de  
Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

Tel: +33 149 812 559; Fax: +33 149 812 552

E-mail: [yiourene@gmail.com](mailto:yiourene@gmail.com)

## **INTRODUCTION**

Récemment, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été testées pour la dysfonction érectile et la maladie de **la Peyronie**, visant à réparer les lésions cellulaires péniennes à l'origine du trouble. Ces nouvelles thérapies consistent à injecter dans les corps caverneux des produits biologiques autologues dans le but d'améliorer la fonction érectile et/ou de diminuer la fibrose de l'albuginée. L'objectif de cet article était de faire une mise au point sur ces nouveaux traitements et de décrire le cadre réglementaire régissant leur développement.

### **Matériels et méthodes**

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant le moteur de recherche PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) et sur ClinicalTrials.gov avec les mots clés suivants : « *erectile dysfunction* », « *stem cell* », « *Peyronie's disease* » et « *cell therapy* » « *bone marrow* » « *adipose stem cell* » « *mesenchymal stem cell* », « *radical prostatectomy* », « *platelet riched plasma* ». Les articles en français ou anglais pertinents par rapport au sujet traité ont été sélectionnés sans restriction sur la date de publication. Les essais cliniques en cours ou terminés déclarés sur *clinicaltrials.org* ont été répertoriés et analysés.

### **Etudes précliniques de thérapie cellulaire pour la dysfonction érectile**

Plusieurs procédés de thérapie cellulaire ont été testés dans des modèles animaux reproduisant les principales étiologies organiques de dysfonction érectile [1-9]. L'objectif général était de réparer les lésions tissulaires en cause et donc d'avoir une action curative sur la dysfonction érectile. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) naturellement présentes dans

plusieurs tissus – principalement la moelle osseuse, le tissu adipeux et le muscle strié – ont fait l’objet d’investigations dans cette indication en raison de leur capacité de trans-différenciation et à sécréter les facteurs solubles impliqués dans la régénération tissulaire [10-12], et des possibilités théoriques d’expansion *in vitro* quasi-illimitée. Il a ainsi été montré que des injections de CSM pouvaient améliorer la fonction érectile dans des modèles animaux mimant une dysfonction érectile post-chirurgicale [13-16] ou d’origine métabolique [4-6, 8, 9].

Ces travaux ont permis de préciser le mécanisme d’action des CSM. Si l’effet initialement recherché était le remplacement (par un processus de trans-différenciation) des cellules péniennes déficientes par les CSM, il est maintenant établi que ce phénomène reste marginal. En effet, le taux de différenciation spontanée *in vivo* des CSM semble négligeable [2, 13, 15, 17] et ne permet pas d’expliquer l’action bénéfique constatée ; d’autre part, plusieurs études ont constaté que les CSM ne restent que quelques jours dans les corps caverneux après y avoir été injectées [2, 17]. L’action des CSM serait transitoire et principalement de type paracrine [2, 15]. Après injection intra-caverneuse, il se produit une augmentation de la concentration caverneuse en facteurs solubles favorisant la régénération tissulaire par le biais d’une action angiogénique et neurotrophique. Il est intéressant de noter que ce relargage de cytokines provient aussi bien des CSM injectées que de cellules de l’hôte, stimulées par les CSM [15]. D’autre part, il a été montré que les CSM peuvent établir une fusion partielle et temporaire avec des cellules en souffrance, en formant des ponts (ou nanotubes) inter-cytoplasmiques par lesquels sont transférées des mitochondries, sources d’énergie [18-20]. Enfin, il est établi que les CSM exercent une puissante action régénérative en recrutant les propres cellules souches de l’hôte, en particulier de la moelle osseuse [21, 22].

Les modes d’action des CSM sont donc multiples et non spécifiques de la source utilisée. Ils peuvent varier et s’adapter en fonction du tissu cible et du type de lésion. Il a ainsi été

constaté dans un modèle murin mimant à la fois une lésion de sphincter strié et une dysfonction érectile post-prostatectomie radicale que des CSM pouvaient réparer les deux types de lésions en provoquant une activation régénérative tissu- et lésion-dépendante [15].

Les CSM agissent en synergie avec d'autres types de cellules présentes dans leur environnement naturel (notion de « niche » cellulaire). Ainsi, des études ont montré que l'injection de moelle osseuse totale (sans sélection cellulaire) en cas d'ischémie musculaire chronique permettait une action angiogénique au moins égale à celle induite par l'injection de CSM isolées de la moelle totale [23, 24]. Ceci s'explique par le fait que d'autres cellules de la moelle osseuse comme des cellules progénitrices endothéliales et les cellules souches hématopoïétiques peuvent participer au processus de régénération tissulaire et agir de manière synergique avec les CSM. Il est possible de sélectionner l'ensemble des cellules souches de la moelle osseuse par centrifugation sur gradient de Ficoll. La plupart des essais cliniques cherchant à stimuler l'angiogenèse pour des pathologies ischémiques du cœur ou des membres inférieurs ont testé cette fraction de cellules mononuclées facile à obtenir et ne faisant pas appel à une phase de culture cellulaire [25, 26]. Une récente étude suggère que l'injection de moelle totale non fractionnée génère le même effet angiogénique que la fraction mononuclée. Le procédé de greffe cellulaire pourrait donc être simplifié à l'extrême sans nécessiter de manipulation cellulaire [23].

Les mêmes principes pourraient être appliqués lorsque le tissu adipeux est utilisé comme source de cellules progénitrices. En effet, l'extraction et la sélection de CSM du tissu adipeux pourraient ne pas présenter d'intérêt par rapport à l'utilisation de la mixture cellulaire obtenue par simple digestion enzymatique d'une lipoaspiration. Le produit ainsi obtenu, nommé la fraction vasculaire stromale adipeuse, contient une population très hétérogène de cellules dont

les CSM mais aussi des péricytes et autres cellules associées aux vaisseaux du tissu adipeux, susceptibles de participer à la régénération vasculaire [27].

Il n'y a pas actuellement d'argument scientifique pour favoriser le tissu adipeux ou la moelle osseuse pour l'obtention de cellules à visée régénératrice. Il a été rapporté que la moelle est moins riche en CSM que le tissu adipeux [28]. Cependant, l'obtention de la fraction vasculaire stromale adipeuse impose la réalisation d'une digestion enzymatique, qui pourrait avoir une action délétère sur le potentiel régénératif des cellules [29, 30] et représente d'un point de vue réglementaire une modification substantielle des cellules (voir plus loin).

Enfin, l'expansion des cellules en culture avant injection, augmente considérablement la complexité et le coût de la procédure et il a été démontré dans le cadre de la régénération des muscles striés que cela n'apportait aucun bénéfice par rapport à l'injection d'une quantité de cellules beaucoup moins importantes mais fraîchement extraites [30].

### **Etudes préclinique de thérapie cellulaire pour la maladie de la Peyronie**

D'autres fonctions biologiques naturelles des CSM ont été mises à profit dans le cadre de la maladie de la Peyronie. En effet, les CSM peuvent avoir une action anti-inflammatoire et immuno-modulatrice et induire un remodelage de la matrice extracellulaire [31, 32].

En utilisant un modèle expérimental de maladie de la Peyronie causé par une injection unique de TGF-  $\beta$ , Castiglione et al. ont injecté des CSM humaines d'origine adipeuse au cours de la phase inflammatoire [33]. L'injection de CSM permettait de limiter la progression de la maladie et le développement de la fibrose de l'albuginée. Ces résultats ont été confirmés par une autre équipe [34] montrant une action bénéfique des CSM sur les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases de l'albuginée.

Cependant, il est important de rappeler que les modèles murins fondés sur une lésion expérimentale ont une portée limitée étant donné la tendance à la régénération spontanée, quelle que soit la lésion [35].

### **Utilisation des cellules souches dans les essais cliniques pour la dysfonction érectile**

Le tableau 1 résume les caractéristiques des essais cliniques répertoriés sur *clinicalTrials.org* en cours ou terminés. Deux essais cliniques ont été publiés concernant une thérapie cellulaire pour la dysfonction érectile après prostatectomie radicale [36, 37] et deux essais ont été publiés chez des patients présentant une dysfonction érectile causée par le diabète [38]. Dans les deux essais sur la dysfonction érectile post-prostatectomie radicale, les patients ont été traités soit par injection de cellules médullaires mononuclées (n=18) [37, 39] soit de fraction vasculaire stromale adipeuse (n=17) [36]. L'objectif principal de ces études de phase I/II était d'évaluer la tolérance et l'efficacité.

Dans l'essai clinique portant sur l'utilisation de cellules médullaires mononuclées, les patients inclus étaient tous non répondeurs au traitement médical maximal (associant les 3 traitements suivants : sildénafil 100 mg, injection d'alprostadil (20 microgrammes) et utilisation d'un vacuum) depuis environ 22,9 mois en moyenne après la prostatectomie radicale sans conservation des bandelettes neuro-vasculaires. Il a été noté une augmentation du score de fonction érectile IIEF-15 d'environ 10 points à 6 mois : le score IIEF-15 moyen pré-opératoire était de 7/30 en combinant les 3 traitements et de 17/30 6 mois après l'injection cellulaire (avec aucun ou un seul des 3 traitements médicaux).

Aucun effet secondaire n'a été noté. Après un recul moyen de 5 ans chez les 18 premiers patients traités, il n'a pas été noté d'augmentation du PSA ou de récurrence du cancer. La fonction érectile était légèrement diminuée entre le 6<sup>e</sup> mois et la 5<sup>e</sup> année après l'injection

cellulaire sans qu'il soit possible de déterminer si cette baisse était liée à l'âge ou à une perte d'efficacité de la thérapie [40]. Ce résultat interroge sur la nécessité de réitérer les injections et de réaliser un traitement d'entretien.

Haahr et al. ont testé dans la même indication (dysfonction érectile après prostatectomie radicale réfractaire à tout traitement médical) une injection de fraction vasculaire stromale adipeuse, obtenue par lipoaspiration puis digestion enzymatique. Il a été noté une augmentation de 10 points du score IIEF5 (7 préopératoire versus 17 à 6 mois) sans effet secondaire. A noter que les patients présentant une incontinence urinaire associée à la dysfonction érectile n'ont pas été améliorés, probablement à cause de lésions plus sévères des pédicules neuro-vasculaires péniens.

Ces deux essais pilotes ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du traitement en raison de l'absence de groupe contrôle. Cependant il est intéressant de noter une augmentation similaire du score de fonction érectile dans les deux essais. D'autre part, les critères d'inclusions de la première étude [37] (absence de réponse au traitement médical maximal après un délai moyen de 22,9 mois après une prostatectomie radicale non conservatrice) rendait très peu probable la réapparition d'érections spontanément.

Deux essais cliniques ont testé une thérapie cellulaire chez des patients souffrant d'une DE causée par le diabète. Ils ont été traités par des injections de CSM issues de la moelle osseuse (NCT02945462) ou de matrice placentaire humaine (NCT02398370).

La première étude a rapporté une amélioration significative du score de fonction érectile IIEF-15 et du score de dureté de l'érection (EHS) à 12 mois sans effet secondaire à 2 ans chez les 4 patients ayant eu 2 injections consécutives de cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse [38].



Dans le deuxième essai [41], les patients ayant reçu une injection de cellules souches de la matrice placentaire humaine avaient une augmentation significative du pic de vélocité systolique à 6 semaines (de 25,5cm/s à 56,5cm/s) et à 6 mois (de 32,5cm/s à 66cm/s). Sur les 8 patients inclus, 2 étaient capables de maintenir une érection à 6 semaines et trois à 3 mois. Actuellement, 11 essais sont en cours avec une prévision d'inclusions de 200 patients. Les principales sources de cellules étudiées sont la moelle osseuse et le tissu adipeux. La méthodologie n'est pas clairement identifiée pour 5 essais, en particulier il existe un doute sur la notion de randomisation contre placebo pour 3 essais. Pour la plupart des essais, il n'est pas prévu de phase d'expansion en culture, les cellules injectées étant prélevées et ré-injectées dans les corps caverneux dans le même temps opératoire. Une modification substantielle des cellules (digestion enzymatique, culture) avant injection est prévue dans 2 des 11 essais cliniques déclarés.

### **Utilisation des cellules souches dans les essais cliniques pour la maladie de la Peyronie**

Deux essais cliniques de thérapie cellulaire ont été conduits pour la maladie de la Peyronie. Zahalsky et al. [42] ont testé chez 5 patients deux injections intracaverneuses de CSM provenant de chorions placentaires à trois et/ou six mois d'intervalle. Quatre des 5 patients présentaient un total de 10 plaques visualisées par échographie avec déformation de la verge. Les injections ont été réalisées au niveau des plaques et à la base du pénis de façon bilatérale. Le suivi consistait en une réévaluation à 6 semaines, 3, 6 et 12 mois avec examen clinique et échographie-doppler. Alors que les courbures de verge variaient de 0 à 120° avant l'injection, une amélioration allant de 30 à 120° a été notée. A 6 semaines, une réduction allant de 14 à 100 % a été reportée chez les 4 patients avec courbure de verge initiale. De plus, 7 des 10 plaques détectées initialement à l'échographie n'étaient plus retrouvées à l'échographie-doppler de contrôle.

L'utilisation de cellules de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux a également fait l'objet d'investigation clinique [43]. Afin d'évaluer leurs propriétés, 11 patients âgés de 52 à 70 ans, atteints de maladie de la Peyronie ont reçu une injection de cellules de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux en association avec des ondes de chocs. Ces cellules, non autologues, provenaient de tissu adipeux de lipoaspiration après digestion enzymatique. A 6 mois, tous les patients décrivaient une amélioration subjective de leur courbure. La moyenne du questionnaire de maladie de la Peyronie a diminué de 15/24 à 8,7/24.

Une étude similaire, évaluant l'efficacité des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse, est en cours en Egypte avec un suivi allant jusqu'à 12 mois après traitement. Les résultats sont en attente (NCT02414308).

### **Cadre réglementaire**

La majeure partie des essais cliniques de biothérapies est issue du transfert d'une recherche fondamentale vers le monde des biotechnologies et de l'industrie du médicament. Elle fait l'objet d'une réglementation stricte imposant des contraintes spécifiques en termes de contrôles qualité, de mode d'administration et de traçabilité. Actuellement, les thérapies cellulaires ne peuvent être préparées que dans des structures hospitalières spécialisées agréées, (principalement l'Établissement Français du Sang en France).

La réglementation européenne de 2007 (N°1349/2007) classe les biothérapies en trois grands types [15]:

- Les médicaments de thérapie innovante (MTI) concernant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, ceux issus de l'ingénierie tissulaire, ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante. Les MTI sont régulés au niveau

national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché. L'injection de cellules dans un organe est considérée comme un MTI dès lors qu'il existe une **modification substantielle des cellules**, de leur **finalité ou bien qu'il s'agit d'une utilisation non-homologue** (ex : utilisation de cellules souches issues du tissu adipeux pour reconstruire les corps caverneux où par définition il n'y a pas ou peu de tissu adipeux). La digestion enzymatique d'un tissu pour l'extraction de ces cellules est considérée comme une modification substantielle de même que la mise en culture. Sont considérées comme non substantielles (annexe 1 du règlement n°1394/2007), les manipulations suivantes (liste non exhaustive) : découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification.

- Les médicaments de thérapie innovante à préparation ponctuelle (MTI-PP) sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique état membre. Réglementés, comme les MTI au niveau européen, mais exemptés de la clause de l'AMM centralisée, les MTI-PP doivent donc suivre un cadre réglementaire national qui est équivalent aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.
- Les préparations de thérapie cellulaire (PTC) à finalité thérapeutique ne sont pas des médicaments au sens du code de la santé mais sont des produits de santé et réglementés au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE [16]. Une préparation de thérapie cellulaire ou tissulaire est un produit dont le procédé de fabrication ne fait pas appel à des modifications substantielles *et* dont la destination est la même chez le donneur et le receveur. Si une de ces deux conditions n'est pas vérifiée, il sera considéré comme un MTI (ou un MTI-PP).

Il est important de noter que, selon la directive 2004/23/CE, la notion de PTC ne s'applique pas « *aux tissus et les cellules utilisés pour une greffe autologue dans le cadre d'une seule et même intervention chirurgicale* ». Par conséquent, toute procédure visant à réparer un organe ou un tissu à partir de cellules prélevées dans l'organe controlatéral ou une zone tissulaire saine, sans modification substantielle, puis injectées dans le même temps opératoire, ne rentre pas dans le cadre de cette réglementation. Il s'agit généralement de procédure classée « *hors produit de santé* » dont le cadre règlementaire est plus flou et surtout moins contraignant notamment pour la phase préclinique (voir plus loin). A titre d'exemple, l'injection intra-sphinctérienne urétrale (i.e. dans un muscle strié) de cellules musculaires prélevées dans un muscle squelettique autologue et sans manipulation substantielle dans le cadre de l'incontinence urinaire ne répond à aucune des définitions ci-dessus et a été considérée par l'ANSM comme une recherche « *hors produit de santé* » (essai clinique NCT02606201).

### **Contraintes et limites de la réglementation des procédures de type MTI, ou PTC**

La qualification d'une procédure de greffe cellulaire en MTI impose des contraintes lourdes, notamment pour fournir le prérequis scientifique avant une administration chez l'homme. On peut citer, à titre d'exemple, la nécessité pour les MTI de disposer d'études précliniques ayant permis de :

- Démontrer la stabilité génotypique et phénotypique des cellules à injecter pendant leur phase de préparation et l'absence de « *modification génétique* » du tissu receveur après l'injection cellulaire.
- Tester les effets de cellules souches humaines dans un modèle gros animal reproduisant la pathologie de manière « *pertinente* » et comparer plusieurs méthodes/sites d'injection. En théorie, dans le cadre de la dysfonction érectile, cela reviendrait à tester préalablement l'injection de cellules souches humaines dans un

modèle de dysfonction érectile chez le singe immunodéprimé car les corps caverneux des autres espèces de gros animal diffèrent trop de l'espèce humaine (ex : cartilage ou os pénien chez le cochon et le chien).

Il apparaît difficile de remplir ces conditions, à l'échelle d'une seule équipe de recherche. De plus, la pertinence des questions posées peut être remise en question lorsqu'il s'agit de cellules autologues et sans modifications substantielles, comme c'est désormais le cas dans la plupart des protocoles. En effet, l'utilisation de cellules ou tissu autologue est une pratique courante au cours de nombreuses interventions chirurgicales réparatrices ou reconstructrices urologiques, et l'application de la réglementation des MTI à ces interventions ne paraît pas justifiée.

A titre exemple, l'injection de cellules issues du tissu adipeux dans le fourreau du pénis pour obtenir un grossissement est une intervention chirurgicale courante et n'ayant pas fait l'objet d'une recherche fondamentale très poussée ; mais l'injection de la même suspension cellulaire, un peu plus profondément, dans les corps caverneux (pour son action trophique sur la vascularisation caverneuse), ferait selon la directive 2004/23/CE rentrer la procédure dans le champ des MTI en raison du changement de « destinée » des cellules adipeuses, imposant aux investigateurs de fournir le prérequis scientifique évoqué plus haut.

L'un des effets « pervers » de cette réglementation est de favoriser l'émergence de produits biologiques (cellulaires ou non, comme le plasma riche en plaquettes) sortant du cadre des MTI afin de s'affranchir de recherche préclinique. La recherche de l'évitement des contraintes réglementaires associées à chaque procédure pourrait ainsi prendre le pas sur la prise en compte de leur efficacité réelle.

D'autre part, la notion de changement de finalité d'une cellule (ex : utilisation de cellules issues du tissu adipeux pour réparer un tissu autre que du tissu adipeux comme le tissu érectile) qui fait automatiquement rentrer la procédure dans le champ des MTI peut aussi être

sujette à questionnement. En effet, il est maintenant clairement établi que les principales cellules actives en thérapie cellulaire sont les cellules souches mésenchymateuses (CSM), contenues dans la plupart des tissus conjonctifs de l'organisme (tissu adipeux, musculaire, peau, moelle osseuse) et dont l'action principale est paracrine, non ou peu spécifique de leur tissu d'origine. On peut donc s'interroger sur la pertinence d'une qualification (en MTI, PTC ou autre) d'un procédé de préparation de CSM en fonction de l'origine des cellules ; en pratique, il apparaît plus simple d'envisager une source de cellules dite « homologue » pour réparer une déficience tissulaire et sortir du cadre des MTI. Comme dans l'exemple cité au paragraphe précédent, l'utilisation de cellules musculaires prélevées dans un muscle strié squelettique à des fins de régénération d'un sphincter strié urétral chez un patient incontinent est une recherche « *hors produit de santé* » alors que de CSM -agissant selon le même mode paracrine- issue de la moelle osseuse ou du tissu adipeux serait un MTI pour la même indication.

Enfin, rappelons que la réglementation a pour finalité une mise sur le marché d'une procédure et/ou d'un kit de préparation cellulaire. On peut s'interroger sur l'intérêt d'une valorisation commerciale pour des procédés d'injection cellulaire autologue réalisés en un seul temps opératoire, ne comprenant pas de modifications substantielles et ne faisant pas appel à un matériel spécifique comme pour l'injection directe de moelle osseuse totale. Ce type de procédure « extemporanée » qui a été testée avec succès dans des essais cliniques d'ischémie de membre [23, 44, 45] s'apparente plus à une intervention chirurgicale reconstructrice avec tissu autologue (la moelle osseuse), et la valorisation industrielle d'un tel procédé est difficilement envisageable.

### **Cas particulier du plasma riche en plaquette**

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est du plasma sanguin enrichi en plaquettes par centrifugation, éliminant ainsi de la majorité des leucocytes et érythrocytes. Il s'agit d'une source concentrée de plaquettes autologues qui une fois injectées relarguent par dégranulation des facteurs plaquettaires responsables de la cicatrisation tissulaire. Les principaux facteurs plaquettaires relargués sont le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), le FGF (*Fibroblast growth factor*), l'IGF (*Insulin like growth factor*), le TGF (*Transforming growth factor*), PDGF-AB (*Platelet derived growth factor*). Ces facteurs agissent sur la croissance cellulaire, la synthèse de collagène, et activent l'angiogenèse.

Ils représentent donc un ensemble de signaux capables de stimuler la croissance cellulaire et le remodelage des tissus lésés, justifiant leur intérêt comme inducteurs de cicatrisation des tissus mal vascularisés. Le PRP a été utilisé pour des indications esthétiques variées puis les indications ont été élargies à des pathologies impliquant la régénération musculaire, cartilagineuse, tendineuse ou nerveuse. Bien que plusieurs études cliniques aient montré des effets régénératifs incontestables sur de nombreux tissus, le manque de standardisation du procédé de fabrication est à l'origine d'une grande hétérogénéité de composition du produit et empêche la comparaison des résultats. Une méta analyse sur l'étude du PRP dans le cadre de la régénération musculaire [46] a conclu à une insuffisance de preuves en raison de l'hétérogénéité des kits de préparation et du produit obtenu.

Actuellement, le cadre juridique de l'utilisation du PRP n'est pas clairement défini. Dans la mesure où il ne contient pas de cellules nucléées, ce produit n'est pas considéré comme une thérapie cellulaire et sort du cadre réglementaire des MTI ou des PTC. Les essais cliniques ayant testé ce produit (par exemple l'utilisation de PRP pour le traitement de la sécheresse vaginale, *Clinical trial* NCT02966925) ont été considérés comme des essais portant sur l'évaluation d'un dispositif médical (c'est-à-dire du kit de préparation) et non d'une

biothérapie, ce qui est très surprenant car, *in fine*, il s'agit bien d'un produit biologique agissant par le biais de facteurs de croissance. Au total, la procédure d'injection de PRP échappe pour le moment aux contraintes réglementaires des MTI, alors que l'effet recherché et le mécanisme d'action sont les mêmes que pour une injection de cellules souches médullaires ou adipeuses, c'est-à-dire un effet régénératif de type paracrine.

De nombreux médecins, utilisant le PRP principalement en chirurgie esthétique, ont profité de ce flou réglementaire pour proposer des injections intra-caverneuses de PRP, nommées « *P-Shot* » (nom déposé pour *Priapus-shot*®) à des patients présentant une dysfonction érectile. On peut s'interroger sur le développement à grande échelle de cette stratégie thérapeutique dans plusieurs pays, et les nombreuses promotions publicitaires visibles sur Internet alors qu'aucun essai clinique institutionnel n'a été conduit à ce jour (aucune référence dans PubMed). Récemment un essai clinique randomisé contrôlé a été ouvert (NCT04050020) pour tester le PRP dans la dysfonction érectile. Les résultats sont attendus pour novembre 2020 et devraient donc permettre de mieux encadrer le *P-Shot*.

Dans le cadre de la maladie de la Peyronie, la seule étude clinique a été rapportée par Virag et al. [47] qui ont évalué la faisabilité et l'efficacité d'injections intra lésionnelles de PRP autologue associé à l'acide hyaluronique. Treize patients avec déformation de la verge causée par une maladie de la Peyronie ont été inclus. Le protocole thérapeutique consistait en une injection intra lésionnelle tous les 15 jours pendant 2 mois sous contrôle échographique. Le traitement était préparé à partir de 2 tubes de 4 ml de sang total contenant préalablement de l'acide hyaluronique. Le suivi moyen était de 9,3 mois. Au total, 10 des 13 patients ont présenté une réduction de 30 % en moyenne de leur courbure initiale associée à une diminution de la taille des plaques dans 53 % des cas. Un hématome a été rapporté.



## Conclusions

Après une intense phase de recherche fondamentale des essais cliniques de biothérapie ont été conduits avec un certain succès dans la cadre de la dysfonction érectile et la maladie de la Peyronie. La réalisation d'essais cliniques randomisés est attendue pour connaître avec certitude l'efficacité des biothérapies, cependant, étant donné la multiplicité des sources cellulaires et des procédures de préparation, il est peu probable qu'une réponse univoque soit obtenue dans un avenir proche.

On peut regretter que la réglementation des médecines régénératives soit excessivement contraignante pour la réalisation d'injections de cellules autologues et reste floue (donc permissive) pour le PRP, aboutissant ainsi à un développement non contrôlé des traitements de la dysfonction érectile par « *P-Shot* ».

## LEGENDES

### Tableau 1

Liste des essais cliniques de thérapie cellulaire en cours ou terminés pour la dysfonction érectile et la maladie de la Peyronie

## REFERENCES

- [1] Albersen M, Kendirci M, Van der Aa F, Hellstrom WJ, Lue TF, Spees JL. Multipotent stromal cell therapy for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012;9:385-403.
- [2] Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin CS, et al. Injections of Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Stem Cell Lysate Improve Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Sex Med.* 2010.
- [3] Fall PA, Izikki M, Tu L, Swieb S, Giuliano F, Bernabe J, et al. Apoptosis and effects of intracavernous bone marrow cell injection in a rat model of postprostatectomy erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56:716-25.
- [4] Cengiz T, Kaya E, Oral DY, Ozakca I, Bayatli N, Karabay AZ, et al. Intracavernous Injection of Human Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells Improves Erectile Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *The journal of sexual medicine.* 2017;14:50-8.
- [5] Chen F, Zhang H, Wang Z, Ding W, Zeng Q, Liu W, et al. Adipose-Derived Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Erectile Dysfunction in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *The journal of sexual medicine.* 2017;14:1084-94.
- [6] El Osta R, Decot V, Bensoussan D, Stoltz JF, Eschwege P, Hubert J. [Treatment by stem cell therapy of erectile dysfunction of diabetic origin: State of the art]. *Prog Urol.* 2018;28:74-84.
- [7] Soebadi MA, Milenkovic U, Weyne E, Castiglione F, Albersen M. Stem Cells in Male Sexual Dysfunction: Are We Getting Somewhere? *Sexual medicine reviews.* 2017;5:222-35.
- [8] Wang X, Liu C, Xu Y, Chen P, Shen Y, Xu Y, et al. Combination of mesenchymal stem cell injection with icariin for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *PloS one.* 2017;12:e0174145.
- [9] Zhou F, Hui Y, Xin H, Xu YD, Lei HE, Yang BC, et al. Therapeutic effects of adipose-derived stem cells-based microtissues on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian journal of andrology.* 2017;19:91-7.
- [10] D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Menei P, Roos BA, Schiller PC. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci.* 2004;117:2971-81.
- [11] Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, Turc-Carel C, Kurzenne JY, Wdziekonski B, et al. Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse. *J Exp Med.* 2005;201:1397-405.
- [12] Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood.* 2001;98:2615-25.
- [13] Fandel TM, Albersen M, Lin G, Qiu X, Ning H, Banie L, et al. Recruitment of Intracavernously Injected Adipose-Derived Stem Cells to the Major Pelvic Ganglion Improves Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Eur Urol.* 2011.
- [14] Fall PA, Izikki M, Tu L, Swieb S, Giuliano F, Bernabe J, et al. Apoptosis and Effects of Intracavernous Bone Marrow Cell Injection in a Rat Model of Postprostatectomy Erectile Dysfunction. *Eur Urol.* 2008.
- [15] Yiou R, Mahrouf-Yorgov M, Trebeau C, Zanaty M, Lecointe C, Souktani R, et al. Delivery of human mesenchymal adipose-derived stem cells restores multiple urological dysfunctions in a rat model mimicking radical prostatectomy damages through tissue-specific paracrine mechanisms. *Stem Cells.* 2016;34:392-404.
- [16] Qiu X, Fandel TM, Ferretti L, Albersen M, Orabi H, Zhang H, et al. Both immediate and delayed intracavernous injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction

enhances recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol.* 2012;62:720-7.

[17] Sun C, Lin H, Yu W, Li X, Chen Y, Qiu X, et al. Neurotrophic effect of bone marrow mesenchymal stem cells for erectile dysfunction in diabetic rats. *International journal of andrology.* 2012;35:601-7.

[18] Cselenyak A, Pankotai E, Horvath EM, Kiss L, Lacza Z. Mesenchymal stem cells rescue cardiomyoblasts from cell death in an in vitro ischemia model via direct cell-to-cell connections. *BMC Cell Biol.* 2010;11:29.

[19] Plotnikov EY, Khryapenkova TG, Vasileva AK, Marey MV, Galkina SI, Isaev NK, et al. Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture. *J Cell Mol Med.* 2008;12:1622-31.

[20] Figeac F, Lesault PF, Le Coz O, Damy T, Souktani R, Trebeau C, et al. Nanotubular crosstalk with distressed cardiomyocytes stimulates the paracrine repair function of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2014;32:216-30.

[21] Das M, Sundell IB, Koka PS. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy. *Journal of stem cells.* 2013;8:1-16.

[22] Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental & molecular medicine.* 2013;45:e54.

[23] Lee KB, Kim AK, Kim MJ, Do YS, Shin SW, Kim JS, et al. Angiogenesis induced by autologous whole bone marrow stem cells transplantation. *International journal of stem cells.* 2008;1:64-9.

[24] Rodriguez-Menocal L, Shareef S, Salgado M, Shabbir A, Van Badiavas E. Role of whole bone marrow, whole bone marrow cultured cells, and mesenchymal stem cells in chronic wound healing. *Stem cell research & therapy.* 2015;6:24.

[25] Fisher SA, Doree C, Brunskill SJ, Mathur A, Martin-Rendon E. Bone Marrow Stem Cell Treatment for Ischemic Heart Disease in Patients with No Option of Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one.* 2013;8:e64669.

[26] Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem cell research & therapy.* 2019;10:140.

[27] Szoke K, Brinchmann JE. Concise review: therapeutic potential of adipose tissue-derived angiogenic cells. *Stem cells translational medicine.* 2012;1:658-67.

[28] Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends in biotechnology.* 2006;24:150-4.

[29] Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell.* 2005;122:289-301.

[30] Montarras D, Morgan J, Collins C, Relaix F, Zaffran S, Cumano A, et al. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science.* 2005;309:2064-7.

[31] Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *Journal of internal medicine.* 2007;262:509-25.

[32] Castiglione F, Hedlund P, Weyne E, Hakim L, Montorsi F, Bivalacqua TJ, et al. Intratunical Injection of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells Restores Collagen III/I Ratio in a Rat Model of Chronic Peyronie's Disease. *Sexual medicine.* 2019;7:94-103.

[33] Castiglione F, Hedlund P, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van Poppel H, et al. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2013;63:551-60.

- [34] Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, Bouljihad M, Braun SE, Kim H, et al. Intratunical Injection of Genetically Modified Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Human Interferon alpha-2b for Treatment of Erectile Dysfunction in a Rat Model of Tunica Albuginea Fibrosis. *The journal of sexual medicine*. 2015;12:1533-44.
- [35] Hakim L, Fiorenzo S, Hedlund P, Montorsi F, Bivalacqua TJ, De Ridder D, et al. Intratunical injection of autologous adipose stromal vascular fraction reduces collagen III expression in a rat model of chronic penile fibrosis. *International journal of impotence research*. 2019.
- [36] Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, Andersen DC, Damkier P, Sorensen JA, et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2016;5:204-10.
- [37] Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Lecorvoisier P, Contremoulins I, et al. Safety of Intracavernous Bone Marrow-Mononuclear Cells for Postradical Prostatectomy Erectile Dysfunction: An Open Dose-Escalation Pilot Study. *Eur Urol*. 2016;69:988-91.
- [38] Al Demour S, Jafar H, Adwan S, AlSharif A, Alhawari H, Alrabadi A, et al. Safety and Potential Therapeutic Effect of Two Intracavernous Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells injections in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: An Open Label Phase I Clinical Trial. *Urol Int*. 2018;101:358-65.
- [39] Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Le Corvoisier P, Contremoulins I, et al. Intracavernous Injections of Bone Marrow Mononucleated Cells for Postradical Prostatectomy Erectile Dysfunction: Final Results of the INSTIN Clinical Trial. *European urology focus*. 2017.
- [40] Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Le Corvoisier P, Contremoulins I, et al. Intracavernous Injections of Bone Marrow Mononucleated Cells for Postradical Prostatectomy Erectile Dysfunction: Final Results of the INSTIN Clinical Trial. *European urology focus*. 2017;3:643-5.
- [41] Levy JA, Marchand M, Iorio L, Cassini W, Zahalsky MP. Determining the Feasibility of Managing Erectile Dysfunction in Humans With Placental-Derived Stem Cells. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2016;116:e1-5.
- [42] Levy JA, Marchand M, Iorio L, Zribi G, Zahalsky MP. Effects of Stem Cell Treatment in Human Patients With Peyronie Disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2015;115:e8-13.
- [43] Lander EB, Berman MH, See JR. Stromal Vascular Fraction Combined with Shock Wave for the Treatment of Peyronie's Disease. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2016;4:e631.
- [44] Kim DI, Kim MJ, Joh JH, Shin SW, Do YS, Moon JY, et al. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease. *Stem Cells*. 2006;24:1194-200.
- [45] Heo SH, Park YS, Kang ES, Park KB, Do YS, Kang KS, et al. Early Results of Clinical Application of Autologous Whole Bone Marrow Stem Cell Transplantation for Critical Limb Ischemia with Buerger's Disease. *Scientific reports*. 2016;6:19690.
- [46] Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Bellotti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:Cd010071.
- [47] Virag R, Sussman H, Lobel B. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie,