

Les cellules souches du sang de cordon ombilical : une source éthique pour la médecine régénérative

Article rédigé par *Philippe de Saint-Germain*, le 24 septembre 2008

LIBERTE POLITIQUE n° 41, été 2008.

Par Nicolas Forraz et Colin P. McGuckin. Jamais dans l'histoire de l'humanité il ne fut possible d'envisager la conservation d'un tissu pour la vie entière d'un être humain. Ceci pourrait être possible avec la conservation du sang du cordon.

Les médias à travers le monde nous relatent régulièrement des découvertes extraordinaires à partir des cellules souches pour la médecine régénératrice . Parmi les différents types de cellules souches embryonnaires, adultes ou issues du sang du cordon ombilical, il est difficile de s'y retrouver et de discerner leur potentiel thérapeutique pour les patients.

Le sang du cordon ombilical ou sang placentaire est prélevé après la naissance sans heurt pour la mère ou son enfant et il contient des cellules souches qui ont le potentiel d'être transformées en divers tissus nerveux, hépatiques ou pancréatiques dans un laboratoire. De plus, le sang du cordon ombilical depuis vingt ans fut utilisé pour traiter plus de 10 000 patients souffrant de maladies sanguines ou immunitaires, et plus récemment et de manière surprenante, le diabète juvénile de type I. La recherche et les essais cliniques en cours sont encourageants et prometteurs mais supposent qu'il soit possible de fournir des échantillons de sang de cordon ombilical grâce à la conservation dans des banques.

DEVELOPPER LA MEDECINE DU FUTUR nécessite une recherche scientifiquement viable et acceptée sur le plan éthique. Le concept de cellules souches fascine à la fois les communautés scientifiques et médicales, les pouvoirs politiques et économiques, les spécialistes éthiques et religieux, les patients et le grand public en général. Ces cellules souches peuvent être définies comme des cellules non spécialisées qui peuvent être à l'origine de tous les tissus du corps humain. On peut les classer en trois grandes catégories :

1. Les cellules souches embryonnaires : elles sont en général dérivées en laboratoire à partir d'embryons humains surnuméraires, suite à une fécondation in vitro .
2. Les cellules souches adultes, qui sont isolées à partir de tissus adultes telles que la moelle osseuse, le muscle ou même les graisses .
3. Les cellules souches du sang du cordon ombilical qui sont intermédiaire entre les catégories précédentes puisqu'elles sont prélevées dans le sang circulant dans le cordon ombilical qui relie le bébé au placenta. Il est également possible de prélever des cellules souches intéressantes à partir du placenta ou du cordon ombilical avec la gelée de Wharton.

Dans un laboratoire, les cellules souches peuvent être transformées ou différenciées en différents types de tissus. De ce potentiel incroyable est né le concept de médecine régénératrice ou régénérative, qui consiste à réparer les tissus ou organes endommagés accidentellement ou par la maladie .

De nombreuses controverses éthiques entourent le monde des cellules souches, en particulier les cellules souches embryonnaires qui nécessitent pour leur exploitation en laboratoire la destruction d'un embryon humain. Il est important de rappeler qu'à ce jour, aucun patient n'a été traité ou soigné avec des cellules souches embryonnaires humaines.

Au delà du débat éthique important sur la pertinence d'utiliser des embryons humains comme outils thérapeutiques , il est nécessaire de rappeler que de nombreuses barrières scientifiques bloquent l'utilisation des cellules souches embryonnaires chez l'homme. De nombreux rapports scientifiques ont démontré qu'il était difficile de prévenir les mutations de lignées de cellules souches embryonnaires, et aussi la formation de teratocarcinomes (cancer) quand elles sont greffées sur des modèles animaux. Il est également important de rappeler que le clonage humain ne fonctionnant pas de manière efficace (malgré quelques tentatives

infructueuses et contestées), une lignée de cellules souches embryonnaires va développer ses propres traits immunitaires (système HLA qui aurait été celui de l'individu à naître de cet embryon) qui devront être compatibles avec le receveur de ces cellules. Ainsi de nombreux problèmes éthiques, légaux, et aussi logistiques se poseraient dans le futur si une thérapie se développait à partir des cellules souches embryonnaires.

Dans de nombreux pays, y compris au Royaume-Uni, des millions d'euros furent dépensés dans la recherche sur les cellules souches embryonnaires qui n'ont pas encore démontré de manière convaincante un potentiel pour des thérapies humaines, et ceci alors que de nombreuses banques publiques du sang de cordon ont des problèmes pour survivre et se maintenir, en dépit d'un historique thérapeutique considérable. Ce chapitre va traiter en particulier des cellules souches issues du sang de cordon ombilical qui offrent une alternative éthique dans le développement de la médecine régénérative.

Un peu d'histoire

Bien que le concept de médecine régénérative ou régénératrice apparaisse comme assez récent, les cellules souches de la moelle osseuse et du sang du cordon sont utilisées depuis plusieurs décennies pour soigner et traiter des maladies sanguines et du système immunitaire afin de reconstituer la moelle osseuse dans ce qui est parfois appelé une greffe de moelle osseuse, par exemple pour des patients dont la moelle osseuse fut détruite suite à une chimio-radiothérapie. Ce protocole clinique émergea dans les années 1950 pour devenir une procédure clinique validée à la fin des années 1970, avec notamment une meilleure compréhension du système HLA, garant de la compatibilité des greffes entre donneurs et receveurs.

Il est intéressant de constater qu'en 1939, le sang du cordon fut suggéré, dans un rapport scientifique au journal médical *The Lancet*, comme une source de transfusion sanguine par le Dr Halbrecht et ses collègues. En 1972, les Dr Ende et Ende ont pour la première fois opéré une greffe avec huit unités de sang de cordon ombilical, régénérant ainsi le système sanguin d'un enfant atteint d'une leucémie.

En 1988, une collaboration franco-américaine dirigée par le professeur Éliane Gluckman allait ouvrir l'ère moderne des greffes du sang de cordon ombilical avec un enfant américain de six ans souffrant d'une anémie de Franconie (une maladie génétique rare qui affecte le système sanguin) qui reçut une greffe du sang du cordon ombilical de sa jeune sœur à l'hôpital St-Louis de Paris. Non seulement ce patient est toujours en vie vingt ans plus tard, mais son système sanguin fut reconstitué entièrement.

Malgré un certain scepticisme dans la communauté médicale, 60 cas de greffe allogénique de sang du cordon eurent lieu dans les années suivantes et le Dr Wagner et ses collègues de l'université du Minnesota aux États-Unis, créèrent un registre démontrant l'efficacité du sang du cordon chez ces patients (tous des enfants) qui semblaient présenter moins de complications que lorsque d'une greffe de moelle osseuse conventionnelle. Ces résultats encourageant permirent le développement de la première banque publique de sang du cordon au centre de transfusion sanguine de New York en 1991. Cette banque fournit notamment le premier greffon sang de cordon non apparenté pour une greffe de moelle osseuse chez un jeune enfant de trois ans atteint d'une leucémie, ce qui mena à l'utilisation exponentielle du sang du cordon pour des applications thérapeutiques.

Les applications cliniques des cellules souches issues du sang de cordon ombilical

Les greffes de sang de cordon ombilical peuvent en principe être appliqués à toutes pathologies nécessitant le remplacement du système sanguin ou immunitaire, en plein développement depuis les années 1990. Ces pathologies sont variées et incluent certain cancer suite à une chimio-radiothérapie (lymphome, leucémie), certaines hémoglobinopathies génétiques (drépanocytose, thalassémie), maladies génétiques affectant l'immunité (SCID bébés bulles), ou autres maladies affectant la moelle osseuse (aplasie médullaire, anémie de Franconie, anémie de Diamond Blackfran) ainsi que quelques maladies métaboliques (maladie de Krabbe).

L'hématologie fut la discipline pionnière de l'utilisation du sang de cordon ombilical à des fins thérapeutiques ; cette pratique a connu et connaît encore parfois des résistances chez certains médecins qui ne recourraient au sang placentaire que pour des enfants ou des adolescents car ils restaient septiques quant à l'efficacité de ces greffons en termes du nombre de cellules jugées trop faibles pour traiter des patients adultes. Ainsi les

greffons de moelle ou de sang périphérique (suivant une méthode appelée apherèse, il est possible de transférer les cellules souches de la moelle osseuse vers le sang périphérique) ont longtemps été préférés au sang de cordon afin de traiter les patients adultes. Cependant, les données produites les quinze dernières années permettent de conclure que le sang du cordon ombilical est au moins aussi performant que les greffons de moelle osseuse ou d'aphérèse, avec l'avantage supplémentaire de ne pas nécessiter une compatibilité parfaite du système HLA entre donneur et receveur .

Les greffes de sang de cordon chez l'adulte connaissent depuis 2004 un essor considérable notamment aux États-Unis et au Japon, en particulier grâce au développement de protocoles cliniques permettant la greffe de deux ou même trois unités de sang de cordon ombilical différentes chez un même patient .

Ainsi en 2008, plus de 10 000 enfants et adultes auront bénéficié d'une greffe de sang de cordon ombilical.

Les nouvelles perspectives cliniques

Un essai clinique en cours aux États-Unis pourrait révolutionner le traitement du diabète juvénile (aussi dit insulinodépendant ou de type I) qui est une maladie auto-immune entraînant la destruction des cellules beta du pancréas, responsable de la production d'insuline qui régule le taux du sucre dans le sang. Une équipe dirigée par les Dr Atkinson, Shatz et Haller à l'université de Floride reçut une famille en 2005 leur demandant de traiter leur enfant atteint du diabète avec son propre sang de cordon qu'ils avaient conservé. Les médecins après réflexion acceptèrent de transfuser le patient avec son sang de cordon puisque ce procédé — traiter un patient avec ses propres cellules (appelé autologue) — présentait un risque minimal. Ceci a mené l'équipe à un essai clinique enregistré et approuvé auprès du Food and Drug Administration sous le numéro # NCT00305344, permettant le recrutement de trois enfants atteints de diabète juvénile ayant préservé leur sang de cordon dans des banques familiales privées. Les résultats encore préliminaires de cette étude sont extrêmement prometteurs puisque non seulement l'innocuité du traitement est confirmé, mais surtout chez tous les enfants une amélioration clinique fut observée, avec pour conséquence directe une réduction des injections d'insuline entraînant une amélioration significative de la qualité de vie .

D'autres rapports cliniques ont récemment démontré l'intérêt du sang de cordon ombilical dans le traitement de l'ostéoporose qui est une maladie génétique rare entraînant une production excessive d'os dans la moelle osseuse avec des complications sanguines. Des patients traités avec le sang de cordon ombilical furent soignés avec des améliorations cliniques, neuf mois après la greffe .

Une étude récente présentée au congrès annuel 2007 de l'American Association of Blood Banks annual a rapporté que des enfants souffrant d'infirmité motrice cérébrale (souvent due à une privation accidentelle d'oxygène à la naissance) furent traités avec leur propre sang de cordon qui avait été conservé dans une banque familiale privée avec une amélioration clinique de leur état (par exemple récupération motrice, apprentissage du langage, etc.) à l'université de Duke aux États-Unis et au Chicago Children's Memorial Hospital .

En 2005, le professeur Kang et ses collègues de l'université de Seoul ont réussi pour la première fois au monde à injecter des cellules souches de sang de cordon chez une femme paraplégique de 37 ans avec une lésion de la moelle épinière. Même si l'amélioration clinique fut modeste, un degré de récupération fonctionnel fut confirmé (perception sensorielle, mouvement de la hanche, régénération de tissus nerveux au nouveau de la moelle épinière) ; cette intervention a ouvert de nouvelles perspectives pour traiter ces pathologies . Ainsi un essai clinique dirigé par le professeur Young (université de Rutgers, États-Unis) va évaluer le potentiel des cellules souches de sang de cordon ombilical pour la régénération de la moelle épinière. Si force est de constater que la recherche est le moteur des innovations cliniques, nous allons maintenant passer en revue des récents travaux qui devraient avoir un impact dans le développement des thérapies de l'avenir.

De la recherche à la médecine régénérative

En 2005, notre groupe rapporta une première mondiale dans le journal scientifique Cell Proliferation : la découverte de cellules souches pluripotentes dans le sang de cordon ombilical qui exprimaient des caractéristiques similaires aux cellules souches embryonnaires.

Cette rare population de cellules souches appelées Cord Blood Embryonic-LIKE stem cells ou CBE, ont

l'avantage d'être exploitable en laboratoire afin de produire différents types de tissus humains de manière contrôlée. Nos observations initiales ont maintenant été reproduites et confirmées par de nombreux laboratoires dans le monde.

Notre groupe de recherche travaille depuis plus de vingt ans sur ces cellules et notre stratégie est d'optimiser un processus de laboratoire appelé Ingénierie tissulaire où il est possible d'associer aux cellules souches différents signaux chimiques (protéines, minéraux, facteurs de croissances, hormones, etc.) mais aussi des supports physiques (biomatériaux et bio-échafaudages).

Nous avons ainsi réussi à produire une vingtaine de tissus humains en deux et en trois dimensions à partir de ces cellules souches grâce à des bioréacteurs développés en collaboration avec la NASA qui nous permet d'utiliser les propriétés de la microgravité .

Nous concentrons maintenant nos efforts de recherche sur des types tissulaires clefs pour lesquelles nous présentons un impact clinique à moyen terme pour de nouvelles thérapies. Notre groupe fut par exemple le premier au monde à produire des cellules capables de fabriquer de l'insuline en laboratoire ressemblant ainsi aux cellules présentes dans le pancréas . Ces travaux sont nécessaires et complémentaires de l'essai clinique de nos collègues américains de l'université de Floride (voir ci-dessus). Nous pensons que le sang de cordon ombilical pourra à la fois fournir des cellules immunitaires afin de modérer la maladie auto-immune dans le diabète juvénile et aussi des cellules souches nécessaires pour régénérer le pancréas endommagé.

Un autre pilier dans notre recherche est la production de tissus hépatique (foie) à partir de cellules souches issue du sang de cordon ombilical. Les tissus produits expriment non seulement des marqueurs cellulaires spécifiques au foie (cytokeratines 7, 8, 19) mais engagent des activités fonctionnelles (cytochrome P450, albumine, etc.). Nous développons activement ces travaux car le foie est un organe-clef dans la détoxification et le métabolisme des médicaments et autres toxines absorbées au quotidien dans le corps humain (80 % des médicaments sont métabolisés par le foie). Les maladies du foie touchent une portion significative de la population (consommation excessive d'alcool ou de drogues, l'empoisonnement accidentel, la fibrose ou les infections). Ainsi, plus de 500 000 patients dans le monde souffrent d'une hépatite. 70 % des patients en attente d'une greffe de foie ne trouve jamais de donneurs. C'est pourquoi il est important de continuer à chercher de nouvelles solutions thérapeutiques, par exemple grâce aux cellules souches du sang de cordon. Nous avons également vu que le sang de cordon pourrait jouer un rôle croissant dans le traitement de maladies neurologiques. Depuis de nombreuses années, nous travaillons sur la différenciation des cellules souches de sang de cordon en cellules neurales . Nous collaborons avec le groupe de recherche Neurorepair de l'Académie polonaise des sciences dirigées par les professeurs Domanska and Lukomska qui ont démontré la possibilité de greffer et intégrer de manière fonctionnelle des cellules souches de sang de cordon dans le cerveau de rats. Ces cellules sont également capables de produire spontanément des potentiels d'action, signaux électriques nécessaire à l'activité neurologique .

D'autres travaux très intéressants émergent des laboratoires dans le monde confirmant la possibilité proche d'utiliser les cellules souches de sang de cordon comme un vecteur universelle de thérapie cellulaire et de médecine régénérative.

Le Dr Lazzari et ses collègues en Italie évaluent actuellement le potentiel de ces cellules pour le traitement des affections rénales . Elle étudie également la possibilité de développer des thérapies pour les maladies pulmonaires touchant les enfants nés prématurés. Fort de son succès avec les cellules souches adultes chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde, le professeur Stamm en Allemagne fait des recherches précliniques et cliniques afin d'utiliser les cellules souches du sang de cordon pour traiter des maladies cardiovasculaires, et notamment les problèmes cardiaques chez les enfants atteints de problèmes congénitaux . Le professeur Revoltella et ses collaborateurs en Italie testent sur des modèles murins le potentiel des cellules souches de sang de cordon pour corriger certain types de surdité .

Le professeur Harris et son équipe aux États-Unis travaillent sur des protocoles cliniques permettant d'optimiser les greffes de cornée avec des cellules souches de sang de cordon suite à des accidents chimiques ou thermiques. Le Dr Lataillade et ses collaborateurs à Paris évaluent le potentiel des cellules souches de sang de cordon ombilical pour aider la régénération de la peau des brûlures thermiques ou par irradiation.

Ainsi de nombreuses applications thérapeutiques pourraient émerger dans les prochaines années, si cette voie de recherche est soutenue par les pouvoirs publics et économiques.

Conclusions

Si nous considérons qu'il y a moins de vingt ans, les cellules souches de sang de cordon ne soignaient qu'une ou deux pathologies et que maintenant plus de 85 maladies sont traitables avec ces même cellules, les progrès accomplis sont formidables mais restent insuffisants à l'égard des attentes de patients en quête de nouvelles thérapies. Les dernières avancées de la recherche ont besoin de plus de soutien politique et financier et une meilleure collaboration entre les laboratoires dans le monde.

C'est pour cela que nous nous sommes associés avec la Fondation Jérôme-Lejeune pour fédérer et stimuler la recherche sur les cellules souches du sang de cordon ombilical et les cellules souches adultes à des fins thérapeutiques dans le but est de développer une médecine régénérative responsable ; nous avons créé ensemble le consortium international de recherche NovusSanguis qui rassemble une quinzaine de laboratoires du monde entier. Cette recherche ne doit ni être une course ni une compétition, nous devons développer ces progrès d'une manière responsable. Les patients fondent de grands espoirs sur le potentiel des cellules souches adultes et issues du sang de cordon ombilical. Nous n'avons pas le droit de les décevoir. Réaliser ce qui est déjà réalisable, c'est tout le sens et l'éthique d'une médecine régénérative responsable.

N. F. ET C. P. MCG.*

* Respectivement senior research associate et professeur titulaire de la chaire de médecine régénérative, Université de Newcastle Upon Tyne, Grande-Bretagne.

NOVUSSANGUIS

Newcastle Centre for Cord Blood,
Stem Cell Institute,
Institute of Human Genetics,
Newcastle University.

Central Parkway
International Centre for Life
Newcastle upon Tyne
NE1 3BZ
nico.forraz@novussanguis.org