Transplantation de cellules souches issues du cordon ombilical: ce qui est aujourd'hui déjà une réalité – ce qui sera possible demain

Daniel Surbek[a]

Aujourd'hui déjà, des cellules souches du cordon ombilical sont transplantées à la place de la moelle osseuse chez des enfants et des adultes atteints de leucémie. Après la naissance, il est possible de prélever et stocker sans risque ces cellules souches, qui sont à disposition, en cas de besoin, dans une banque de cellules souches. De nouveaux résultats de recherches montrent que ces cellules pourront, à l'avenir, être également utilisées pour le traitement de nombreuses autres maladies. Des études à ce sujet sont en cours dans le monde entier. Les lésions cérébrales précoces en sont un exemple.

De précieuses cellules souches dans le cordon ombilical

Après la naissance, une fois le cordon ombilical coupé, ce dernier a rempli ses fonctions durant 9 mois et est généralement éliminé en même temps que le placenta. Le sang et les tissus du cordon ombilical de chaque nouveau-né contiennent pourtant de précieuses cellules souches, car celles-ci sont nécessaires au développement du fœtus. Après la naissance, elles peuvent être prélevées sans aucun risque pour la mère et l'enfant, pour être testées et cryopréservées pendant plusieurs années. Plus tard, ces cellules souches, à l'instar des cellules souches issues de la moelle osseuse utilisées jusqu'à maintenant, peuvent être transplantées à des patients très malades atteints de leucémie ou de maladies génétiques.

Depuis la première transplantation allogène de cellules souches du cordon ombilical en 1988, réalisée chez un enfant atteint d'anémie de Fanconi, plus de 25 000 transplantations de cellules souches du cordon ont été pratiquées dans le monde. Une condition essentielle pour la transplantation de cellules souches allogènes est que le donneur présente un type d'HLA semblable ou identique. Plus la concordance du type d'HLA est importante, plus les chances de réussite de la transplantation sont grandes et plus le risque d'une grave réaction de rejet (maladie du greffon contre l'hôte, GvHD pour *Graft-versus-Host-Disease*) des cellules immunitaires transplantées du donneur à l'égard du receveur est faible.

Les indications aujourd'hui reconnues et bien établies de la transplantation de cellules souches du cordon ombilical comprennent en premier lieu les leucémies, les anémies graves, les déficiences immunitaires graves et les maladies métaboliques congénitales. Aux Etats-Unis, davantage de cellules souches issues du cordon ombilical sont déjà transplantées chez les enfants par rapport à celles issues de la moelle osseuse.

Daniel Surbek

Transplantation de cellules souches issues du cordon ombilical ou de la moelle osseuse?

Les cellules souches du cordon ombilical sont, d'un point de vue phylogénétique, encore «jeunes» et présentent ainsi un potentiel de prolifération beaucoup plus important que celles issues de la moelle osseuse. Par ailleurs, les cellules du cordon sont immatures sur le plan immunologique, d'où des réactions de rejet (GvHD) plus rares qu'après une transplantation de moelle osseuse. Ainsi, les cellules souches du cordon peuvent être transplantées même lorsque le type d'HLA entre donneur et receveur correspond moins bien. En règle générale, les cellules souches du cordon sont exemptes d'agents pathogènes infectieux tels que les cytomégalovirus. Une fois prélevées, les cellules souches peuvent être stockées pendant de nombreuses années dans de l'azote sous forme liquide ou gazeuse, sans perdre leur potentiel. Ainsi, aucun temps précieux n'est perdu par la recherche de donneur. Le prélèvement de cellules souches issues de la moelle osseuse est toujours associé à une intervention chirurgicale et présente donc de nets inconvénients pour le donneur. C'est également le cas pour les donneurs de cellules souches du sang périphérique, car ce don implique une mobilisation des cellules souches par médicaments. A l'inverse, le prélèvement de cellules souches du cordon ombilical est sans risque pour les donneurs (mère et enfant) et il est possible sans intervention chirurgicale. L'acceptation éthique du don de cellules souches du cordon est très importante chez les femmes enceintes et les mères, comme nous avons pu le montrer lors d'une étude soutenue par le Fonds national suisse. Près de 90% de tous les participants à l'étude ont accepté un prélèvement de cellules souches du cordon destinées à la recherche et au traitement.

La quantité limitée à disposition représente un certain inconvénient des cellules souches du cordon ombilical, ce qui est un facteur limitant pour la transplantation, surtout chez les patients adultes. C'est pourquoi la technique dite *double cords* est, entre-temps, pratiquée: deux greffons de sang du cordon ombilical sont transplantés simultanément. En outre, de nouvelles méthodes de multiplication de cellules souches sont développées dans des bioréacteurs (expansion *ex vivo*). Les coûts relativement élevés engendrés par le prélèvement et le stockage de cellules souches (env. 3500 CHF par don) représentent également un point essentiel. En Suisse, ces frais sont pris en charge par des fondations reconnues d'utilité publique (Fondation Cellules souches du sang de CRS, fonds pour les cellules souches du cordon ombilical de

[a] Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern.

la clinique universitaire de gynécologie de Berne, etc.), car les coûts de stockage de dons allogènes dépassent de loin la rémunération en cas de transplantation d'un don.

Don entre membres d'une fratrie, don allogène ou don autologue

La probabilité que les membres d'une même fratrie présentent le même type d'HLA est de 25%. Cela représente le cas idéal d'un donneur de cellules souches. C'est pourquoi il est important de prélever et de stocker des cellules souches du cordon ombilical au moment de la naissance, lorsqu'un membre de la fratrie souffre d'une leucémie ou d'une autre maladie traitable par des cellules souches. De cette manière, un greffon idéal de cellules souches est toujours disponible pour le frère ou la sœur en cas de besoin.
La grande majorité des patients concernés est néanmoins tributaire de dons allogènes. La probabilité de trouver un donneur allogène compatible dans les registres de dons de moelle osseuse est seulement d'env. 50%. Pour cette raison, et au vu du succès des transplantations de cellules souches du cordon, des banques de dons allogènes de cellules souches du cordon ont été créées à travers le monde. Entre-temps, il existe dans le monde plus de 100 banques publiques de cellules souches avec plus de 600 000 dons de cordons ombilicaux typés HLA, qui permettent l'accès à des greffons adéquats dans les plus de 300 centres de transplantation présents au niveau international. A la clinique universitaire de gynécologie de Berne, nous avons également instauré, il y a quelques années, le don allogène de cellules souches du cordon ombilical, afin que des parents puissent le pratiquer chez nous, à la naissance de leur enfant.
Outre le don allogène et le don entre membres d'une fratrie, les cellules souches du cordon ombilical peuvent être stockées à la naissance pour l'enfant lui-même en tant que don autologue. Cette possibilité est proposée par des banques privées de cordons ombilicaux. Le «private banking» permet aux parents de faire conserver le sang du cordon à leurs propres frais, sans qu'aucun membre de la famille ne soit concerné par une maladie correspondante, c.-à-d. sans indication médicale actuelle, afin de pouvoir utiliser le sang du cordon comme greffon de cellules souches en cas de développement ultérieur d'une maladie chez l'enfant ou chez un autre membre de la famille. Actuellement, la probabilité qu'un tel don autologue soit utilisé à des fins thérapeutiques est estimée à 1:2000, donc très faible. Toutefois, avec le développement de la recherche en matière de cellules souches et de la médecine régénérative, il est à prévoir qu'à l'avenir, les dons autologues seront transplantés beaucoup plus fréquemment. Dans le monde, il existe aujourd'hui 134 banques privées, auprès desquelles plus de 1 500 000 dons de sang du cordon stockés sont enregistrés. Ces dons de cellules souches ne sont cependant pas typés HLA et ils ne sont pas disponibles pour des patients potentiels.

Nouveau modèle: l'«hybrid banking» de cellules souches du cordon ombilical

Le modèle dit hybride emprunte une nouvelle voie. Le principe consiste à conserver des cellules souches du cordon à la fois pour un éventuel besoin personnel et pour

Figure 1
Prélèvement de cellules souches issues du cordon ombilical lors d'une césarienne.

la banque publique. Le sang du cordon est conservé de manière privée pour la famille, tout en étant typé HLA et ainsi mis à la disposition des registres de donneurs publics. Si un receveur compatible, dont le type d'HLA concorde, présente un besoin de cellules souches, les parents peuvent, en cas de demande correspondante, mettre à disposition du patient le sang autologue comme don allogène. Ils se voient alors rembourser les coûts du stockage privé. Dans une étude tout récemment publiée, nous avons pu montrer que la grande majorité des futurs parents interrogés préféraient nettement ce modèle de don de cellules souches du cordon [1].

Développements actuels dans la recherche sur les cellules souches

L'utilisation thérapeutique de cellules souches établie jusqu'à présent se limitait aux cellules souches hématopoïétiques. Il y a quelques années, il a été découvert que des cellules souches issues de certains tissus corporels possédaient un potentiel insoupçonné jusqu'alors de se transformer en différents types de cellules, par exemple en cellules souches myocardiques, cérébrales, médullaires, etc. Cette plasticité cellulaire s'oppose à l'ancien dogme stipulant que les cellules souches tissulaires ne pouvaient se transformer qu'en cellules souches spécifiques aux organes.

Ainsi s'ouvre un domaine complètement nouveau de la médecine, celui de la médecine régénérative. Avec ces cellules souches, il est, en principe, possible de traiter les maladies dégénératives les plus diverses, telles que l'infarctus du myocarde, le diabète, les maladies cérébrales, les maladies oculaires, la cirrhose hépatique ou les maladies osseuses. La question de savoir si ces nouveaux traitements sont efficaces est actuellement examinée à l'échelle internationale dans de nombreuses études expérimentales et cliniques.

Les cellules souches du cordon présentent naturellement un intérêt particulier pour la médecine régénérative en général, étant donné qu'elles possèdent une haute plasticité et une forte capacité de multiplication, qu'elles sont immatures sur le plan immunologique et qu'elles peuvent être prélevées à la naissance sans risque et stockées pendant de nombreuses années. De plus, les cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical possèdent des propriétés immunomodulatrices qui augmentent les chances de réussite de la transplantation. Par le biais de nos propres études expérimentales, nous avons récemment pu montrer qu'en culture cellulaire, ces cellules ne se laissaient pas uniquement transformer en cellules fonctionnelles osseuses, cartilagineuses et musculaires, mais en particulier aussi en diverses cellules cérébrales [2]. C'est bien pourquoi elles conviennent parfaitement pour le traitement de maladies cérébrales dégénératives du nouveau-né. Les maladies neurologiques représentent un domaine particulièrement important de nouveaux principes thérapeutiques utilisant des cellules souches dans le cadre de la médecine régénérative.

Transplantation de cellules souches comme nouveau traitement de la parésie cérébrale

En première position des nouvelles approches thérapeutiques se place la forme la plus sévère de lésion cérébrale du nouveau-né, la parésie cérébrale, qui survient en particulier chez de très petits prématurés sur la base d'une leucomalacie périventriculaire et entraîne un handicap à vie des plus lourds. Dans un modèle animal, nous avons désormais pu prouver dans notre laboratoire de recherche pour la médecine prénatale que la transplantation de cellules souches du cordon améliorait la régénération des lésions cérébrales néonatales causées par la naissance prématurée [3]. Après la transplantation, les cellules souches migrent vers la zone cérébrale périventriculaire concernée et entraînent, vraisemblablement par sécrétion de facteurs de croissance neurogéniques, la stimulation des mécanismes de régénération propres à l'organisme (manuscrit en préparation). Là aussi, une fonction immunomodulatrice des cellules transplantées semble jouer un rôle. Ces résultats expérimentaux prometteurs, ainsi que d'autres, font désormais déjà l'objet de vérifications dans des études cliniques réalisées chez des nouveau-nés atteints de leucomalacie périventriculaire due à une naissance prématurée ou à une asphyxie péripartum sévère, et il y a grand espoir que cela aboutisse à un nouveau traitement efficace de cette affection sévère de toute une vie.

Correspondance:
Prof. Dr Daniel Surbek
Ordinarius und Chefarzt
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
CH-3001 Bern
daniel.surbek[at]insel.ch

Références

1 Wagner AM, Krenger W, Suter E, Ben Hassem E, Surbek DV. High acceptance rate of hybrid allogeneic-autologous umbilical cord blood banking among actual and potential Swiss donors. Transfusion. 2012 Oct 15 [Epub ahead of print].
2 Portmann-Lanz B, Schoeberlein A, Portmann R, Mohr S, Rollini P, Sager R, et al. Turning Placenta into Brain: Placental Mesenchymal Stem Cells Differentiate into Neurons and Oligodendrocytes. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:294 e1–e11.
3 Schoeberlein A, Müller M, Reinhart U, Sager R, Messerli M, Surbek DV. Homing of placental-derived mesenchymal stem cells after perinatal intracerebral transplantation in a rat model. Am J Obstet Gynecol. 2011;277:e1–6.