

Les cellules souches de sang du cordon ombilical

Perspectives en matière de médecine régénérative



I. Au commencement était la cellule souche

Mai 2007, n° 9

Les cellules qui sont à la base d'autres cellules différenciées sont appelées cellules souches.

C'est en étudiant certains tissus adultes comme le sang ou la peau que le concept de cellules souches a été avancé dès les années 1950-1960. Les cellules souches sont des cellules non spécialisées, c'est-à-dire indifférenciées, capables de se multiplier à l'identique. Elles peuvent aussi se transformer en un ou plusieurs types cellulaires spécialisés dans l'organisme : en cellules du foie, de la peau etc...

Les cellules souches ont une grande capacité de multiplication et leur différenciation est à la base des cellules hautement différenciées d'un organisme: cellules nerveuses, musculaires, hématopoïétiques (sanguines). On distingue les cellules totipotentes

qui peuvent se différencier dans tous types de tissu, les cellules pluri- ou multipotentes qui peuvent donner certains types de tissus et certaines cellules qui n'ont qu'une seule possibilité de différenciation.

Le type même de la cellule souche, et la seule à être réellement totipotente, est le zygote, aboutissement de la fusion entre un spermatozoïde et un ovule, qui est à l'origine de toutes les cellules de l'organisme. Au fur et à mesure du développement embryonnaire, les cellules sont canalisées vers des voies différentes et elles se différencient en quelques types de cellules. Toutes les cellules souches ne provien-

ent pas d'un seul et même endroit du corps humain. Très présentes dans l'embryon, elles peuvent encore se trouver dans le corps à l'état de fœtus et même à l'état adulte. On peut ainsi distinguer les cellules souches **embryonnaires** et les **cellules souches adultes**.

DANS DES TISSUS

Les cellules souches **embryonnaires** sont isolées de l'embryon âgé de quelques jours. Ces cellules souches sont pluripotentes et représentent un espoir de traitement pour certaines thérapies. Leur isolement en vue d'une thérapie



future implique la production d'embryons humains ou l'utilisation des embryons surnuméraires issus de la fécondation in vitro.

Les cellules souches **adultes** sont présentes dans de nombreux tissus mais elles ne sont en général capables que de donner naissance à

des cellules propres au tissu donné. Ce sont des cellules souches spécialisées. A titre d'exemple, il existe une thérapie cellulaire permettant la réparation durable des défauts du cartilage du genou basée sur des cellules souches dérivées du cartilage du patient. Néanmoins, on a également découvert des cellules souches multipotentes dans la moelle osseuse, le tissu nerveux et dans d'autres organes comme dans le sang de cordon ombilical et le placenta. Ces cellules peuvent se différencier dans beaucoup de types cellulaires sans impliquer la destruction de la source de ces cellules.

Table des matières

Au commencement était la cellule souche

Des cellules médicaments

La recherche ouvre des perspectives en matière de médecine régénérative

Un stockage pour tous

Une congélation ciblée

Il est donc possible de reconstituer chez l'être humain l'intégralité des populations de cellules hématopoïétiques (sanguines) à partir de cellules souches de la moelle ou de sang de cordon. Les cellules souches des tissus adultes peuvent avoir des propriétés voisines des cellules embryonnaires tout en ne posant pas de difficulté ou de problème éthique lors de leur obtention. De récents résultats provenant d'études sur les animaux et les premiers essais cliniques indiquent que les cellules souches adultes, dont celles issues du sang de cordon ombilical, ont d'importantes capacités pour réparer des cellules et des tissus endommagés. La flexibilité et le potentiel de ces cellules semblent être énormes pour lutter efficacement contre certaines maladies.

II. Des cellules médicaments

Les cellules souches sont utilisées comme thérapies dans de nombreuses pathologies.

La médecine **régénérative** est basée sur le remplacement de cellules lésées par des cellules neuves provenant de cellules souches. Il s'agit donc de renouveler les cellules au cours de la vie et de remplacer des cellules malades par des cellules saines. En prélevant des cellules souches dans la moelle osseuse ou dans du sang de cordon ombilical, on peut obtenir un traitement contre certaines maladies graves. On prélève ces cellules souches que l'on cultive et que l'on multiplie *in vitro*. *In vitro* et *in vivo*, ces cellules souches sont parvenues à régénérer de l'os, du cartilage, des vaisseaux, du muscle, des cellules de foie, du coeur et des neurones. Une équipe anglaise a même récemment réussi à créer un mini foie à partir de cellules extraites du sang placentaire.

DEPUIS 40 ANS

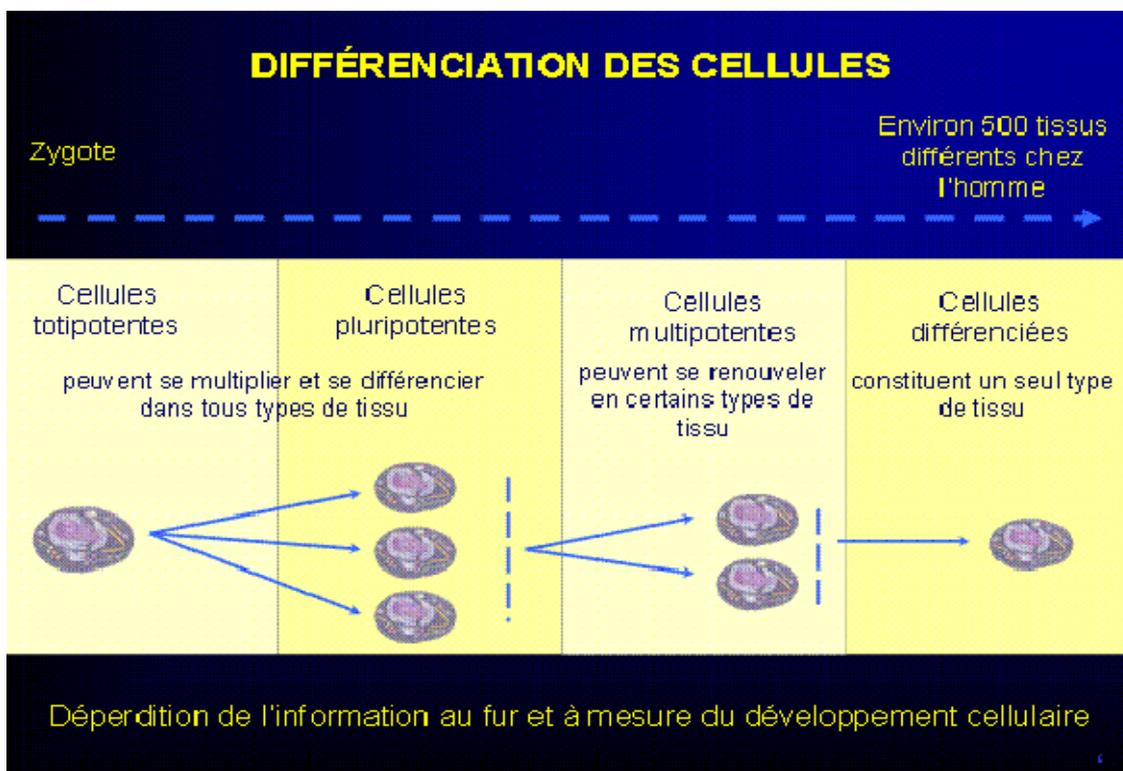
La greffe de moelle osseuse est l'application la plus ancienne des cellules souches provenant de tissus adultes et est effectuée depuis plus de quarante ans. La principale difficulté de cette technique est liée à l'incompatibilité immunologique entre le donneur et le receveur. Il faut à la fois trouver des donneurs compatibles et qui acceptent ce don particulièrement lourd, ce point représente une grosse difficulté. De plus, pour éviter les phénomènes de rejet, il faut administrer au patient des médicaments immunodépresseurs souvent très mal tolérés. Dans cette optique, le sang de cordon ombilical offre une série d'avantages

non négligeables. C'est pour la première fois en 1998, que l'équipe du docteur Eliane Gluckman, en France, injectait avec succès à un jeune garçon atteint de la maladie de Fanconi le sang prélevé dans le cordon ombilical de sa petite sœur. On parle de greffon *allogénique* pour qualifier les greffons, qui sont, en général, gratuits et non dirigés. Les greffons *autologues* sont des greffons qui sont, en général, stockés dans des banques privées et qui servent à l'usage exclusif du nouveau-né dont il est issu ou de sa famille.

UNE ALTERNATIVE

Gregory Benichou, professeur à l'Essec, explique que l'utilisation des cellules souches ombilicales en médecine régénérative pourrait offrir une alternative aux cellules souches embryonnaires sans manipulation d'embryon ni clonage. De nombreux spécialistes estiment que le sang de cordon pourrait servir de source universelle pour la médecine régénérative.

Du point de vue pratique, ces cellules sont faciles à isoler et il est possible de couvrir toute la population via des banques publiques. D'un point de vue éthique, on évite le problème lié à la destruction d'embryons. On constate cependant que les médias ont souvent fait passer le succès des cellules souches adultes sur le compte des cellules souches embryonnaires en les regroupant sous le vocable de cellules souches. Cet amalgame peut s'avérer dangereux dans la compréhension par le citoyen des enjeux éthiques dans la mesure où l'utilisation des cellules embryonnaires suppose de s'en prendre à la vie, ce qui n'est pas le cas avec les cellules souches adultes et plus précisément avec les cellules souches issues du sang de cordon ombilical.



Source: www.genethique.org

III. La recherche ouvre des perspectives en matière de médecine régénérative

Développer des vecteurs universels pour les thérapies cellulaires et la recherche médicale, tel est l'enjeu de la recherche sur le sang de cordon ombilical.

Le Centre de recherche du sang de cordon ombilical de l'Université de Newcastle en Grande-Bretagne utilise le sang de cordon ombilical et la moelle osseuse pour isoler des cellules souches normales et anormales pour mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents au développement des maladies et à leur traitement.

DISPONIBLE ET EFFICACE

Les greffes de sang de cordon ont déjà fait leurs preuves depuis plus de vingt ans. Elles sont utilisées pour un grand nombre de maladies comme par exemple les leucémies, la drépanocytose (anémie falciforme), la maladie de Krabbe, certains traumatismes cérébraux ou certaines déficiences du système immunitaire. Les cellules souches de sang de cordon sont âgées de neuf mois et peuvent être amplifiées pour soigner des patients adultes. Le sang de cordon ombilical présente un risque infectieux inférieur comparé aux autres sources de cellules souches adultes car il n'a pas encore réagi à certaines attaques immunitaires, il n'a pas encore été compromis. Il est également facilement disponible sans présenter de danger pour la mère ou pour l'enfant. Son stockage est aisé et sa disponibilité est plus grande que celle des cellules souches issues de moelle osseuse.

TRANSFORMÉ EN TISSUS

En quoi ce sang de cordon est-il intéressant pour la recherche ?

« Notre premier axe de recherche est l'expansion cellulaire. Nous amplifions le nombre de cellules souches de sang de cordon. Il faut dire qu'au départ, ce sang ne correspond qu'à une contenance d'un demi-verre. Nous développons donc in vitro les cellules pour en amplifier le nombre sans fausser la différenciation qui doit rester stable », explique le Docteur Nicolas Forraz, Chercheur à l'Université de Newcastle upon Tyne en Grande-Bretagne.

Le deuxième axe de recherche consiste à transformer ces cellules souches en tissus. « Notre équipe, dirigée par le Professeur Colin McGuckin, a ainsi transformé des cellules souches en tissus nerveux, en tissu pancréatique ou en cellules du foie. Nous participons à un programme de recherche international pour transformer ces cellules en cellules vasculaires. Notre programme de recherche s'oriente également vers la recherche sur les cellules du rein. Nous développons quelques applications orthopédiques comme la reconstitution de tissus des tendons », ajoute le Docteur Nicolas Forraz. En ce qui concerne les recherches qui aboutissent à reconstituer des cellules du foie, les applications sont nombreuses. Ces recherches s'avèrent particulièrement utiles pour les entreprises pharmaceutiques qui désirent tester l'impact de leurs médicaments sur le foie, sans avoir recours à l'animal de laboratoire. Une majorité de médicaments ont une influence sur le métabolisme du foie car le foie est un filtre. La reconstitution en laboratoire de cellules du foie permet de tester in vitro les effets d'un médicament sur des échantillons de population de tous les pays. Ces cellules pourraient également être utilisées dans le cadre de dialyse hépatique. « Le but ultime est évidemment de pouvoir créer suffisamment de cellules pour pouvoir effectuer une greffe complète », souligne le Docteur Forraz.

ET LES CELLULES EMBRYONNAIRES ?

Pourquoi les cellules souches issues de sang de cordon semblent-elles plus prometteuses que les cellules souches embryonnaires ? « En dehors de tout débat éthique, il est techniquement très difficile de produire des lignées de cellules souches embryonnaires pour couvrir tous les types de tissus de la population mondiale. Il faut, en moyenne, vingt à trente embryons pour pouvoir produire une lignée qui, pour le moment, n'a pas d'application clinique directe. C'est une technique très compliquée. Certains chercheurs suggèrent de ne pas se soucier de la compatibilité des tissus mais, dans ce cas, le système immunitaire des receveurs pourrait rejeter ces cellules souches. De plus, les cellules souches embryonnaires connaissent des mutations et des instabilités génétiques qui pourraient provoquer des cancers. Les cellules souches embryonnaires testées sur des animaux forment d'ailleurs des tumeurs cancéreuses spontanées. Par contre, les cellules souches de sang de cordon sont disponibles pour tous les types de populations mondiales et ont déjà fait leurs preuves dans plusieurs domaines depuis plus de vingt ans. Mais pour continuer nos recherches, nous devons disposer de moyens financiers suffisants, c'est un problème qui se pose dans un grand nombre de pays », conclut le Docteur Forraz. Cette recherche, qui a déjà permis de traiter près de 75 maladies, est lente et coûteuse. Elle nécessite le travail en concertation des gouvernements, des milieux médicaux, des industriels et du grand public pour mettre en place des procédures adaptées au développement de ces nouvelles thérapies cellulaires.

IV. Un stockage pour tous

Les banques publiques de sang de cordon jouent un rôle important dans les greffes de cellules souches adultes.

Le sang de cordon offre beaucoup de possibilités dans le cas de certains cancers comme la leucémie, dans les maladies du sang ou dans les immunodéficiences. Pour pouvoir utiliser ces cellules souches adultes issues du sang de cordon, il était donc nécessaire de constituer des banques publiques de sang de cordon. En Belgique francophone, il existe trois centres qui regroupent des banques de cordon à Liège, Bordet et aux Cliniques Universitaires Saint-Luc.

UN LONG PARCOURS

Quel est le parcours du sang de cordon de la naissance à son utilisation pour un patient ?

Le sang de cordon est prélevé immédiatement après la naissance du bébé, ce qui n'est absolument pas préjudiciable à la mère ou à l'enfant. Après son prélèvement, le sang est transporté dans des conditions bien spécifiques d'hygiène pour être analysé, nettoyé et ensuite congelé à -196°C pour être finalement stocké. Ce sang ne fait l'objet d'aucune manipulation au niveau des cellules. « Nous sommes parfois confrontés à certains problèmes en ce qui concerne le stockage du sang de cordon. Nous sommes soumis à des critères très stricts et nous ne congelons pas tous les cordons qui nous parviennent. Parfois, la quantité de sang récoltée n'est pas suffisante et ne justifie pas une congélation. Parfois, c'est la richesse ou la qualité du sang qui ne correspond pas à nos critères. On peut dire qu'en moyenne, 40 % des échantillons de sang de cordon qui nous parviennent font l'objet d'une congélation. Si le sang analysé ne correspond pas aux critères de congélation, il servira à la recherche », explique le Docteur Dominique Latinne, Chef de Service Biologie Hématologique et Directeur du Laboratoire de la banque de sang de cordon aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Ce sang peut être stocké pour une longue durée et pourrait même servir aux générations futures.

Lorsqu'un clinicien prescrit une greffe de cellules souches adultes pour un de ses patients, on cherche d'abord un donneur de cellules souches au sein de la famille (par moelle ou autre). Si la recherche est infructueuse, elle s'oriente vers des donateurs volontaires ou vers les banques de sang de cordon. La compatibilité génétique est alors analysée et une analyse de la richesse du sang est effectuée. Lorsque tous les critères relatifs à la compatibilité et à la qualité de cette greffe sont vérifiés, le sang congelé est transporté à -196°C et il est réinjecté au patient soit via perfusion sanguine, soit directement dans l'organe lésé. « En général, il faut trois mois par patient pour trouver les cellules souches compatibles et organiser la greffe. Ce sont toujours des greffes allogéniques. Le don de sang est gratuit et la greffe est remboursée par la Sécurité Sociale. Parfois, les cellules souches viennent de l'étranger car nous faisons partie d'un réseau de banques publiques de sang de cordon. Nous sommes en contact

avec des banques dans le monde et nous avons reçu à deux reprises des dons de sang de cordon en provenance de Taïwan, par exemple », ajoute le Docteur Bénédicte Brichard, Chef de Clinique au service hématologie et oncologie pédiatrique aux Cliniques Universitaires Saint-Luc.

DEUX FOIS LA VIE

Concrètement que doit faire une mère qui veut faire don du cordon ombilical à la naissance ? « Nous avons des formulaires à remplir auprès des gynécologues qui pratiquent dans les centres agréés par nous. Cependant, nous ne sommes pas présents dans toutes les maternités du pays. Financièrement, nous ne pourrions pas assurer la récolte, le transport, la congélation et le stockage d'un très grand nombre de cordons. Les maternités qui travaillent avec nous sont accréditées et contrôlées. Nous n'assurons pas la récolte des cordons le week-end. Le don est gratuit et doit faire l'objet d'un consentement écrit préalable. La mère doit être en bonne santé et ne pas présenter d'antécédents de maladies graves dans sa famille. Quatre mois après l'accouchement, la mère doit également faire une prise de sang pour s'assurer qu'elle n'a pas développé de maladies et nous devons obtenir un certificat de santé de l'enfant », explique le Docteur Brichard. Il s'agit donc d'un don facile et sans préjudice pour la mère et l'enfant. Par ce don, une mère peut donner deux fois la vie.

Les cellules souches adultes issues du sang de cordon offrent un grand potentiel dans les maladies du sang et dans d'autres maladies comme la maladie de Parkinson, par exemple. Elles sont très prometteuses dans les réparations cellulaires. Les banques publiques de sang de cordon qui permettent des greffes allogéniques de cellules souches adultes sont donc un maillon indispensable dans le développement et l'application de la médecine régénérative.



PAS DE RISQUE ZERO

Une fois la greffe effectuée, il se peut que se développe la maladie du greffon contre l'hôte : les cellules souches ne reconnaissent pas leur corps « hôte » et provoquent un phénomène de rejet. « On constate cependant, que le risque de développer cette maladie est moins grand dans le cas de greffes de cellules de sang de cordon que dans les greffes de moelle. Le sang de cordon exige un degré moindre de compatibilité et il est donc plus facile de trouver des donneurs. Cependant, on ne trouve pas toujours de donneur compatible pour tous les patients. On considère statistiquement que nous pouvons trouver un greffon compatible pour une personne sur deux. C'est surtout au niveau de la diversité de nos sangs de cordon que nous sommes limités. Toutes les diversités ethniques ne sont pas représentées de la même façon dans notre banque, d'où l'intérêt d'être en contact avec des banques dans le monde entier », note le Docteur Latine. « Avec ce type de greffe, il y a toujours un risque de rejet ou de transmission de maladies indécélables lors du transfert. Le risque zéro n'existe pas. On est aussi confronté à des récurrences de la maladie du patient qui n'ont rien à voir avec les greffes mais que les greffes ne peuvent empêcher », reconnaît le Docteur Brichard.

V. Une congélation ciblée

Il est possible de demander la congélation du sang de cordon de son enfant pour un usage privé.

Cryo-Save est une société européenne, dont le siège social est basé à Malines. Elle est spécialisée dans la conservation des cellules souches de sang de cordon pour un usage autologue futur dans le cadre de traitements médicaux. Cryo-Save est une banque privée de sang de cordon qui est présente dans 24 pays européens. Contrairement à une banque publique, il n'est pas ici question d'un don de sang de cordon mais le sang de cordon est congelé à la demande des parents pour un usage futur destiné à l'enfant ou à des membres de sa famille. Cette congélation se fait contre paiement.

UN COFFRE-FORT

« Nous avons pour le moment environ 50.000 échantillons autologues stockés à travers l'Europe. Le traitement de certaines maladies par les cellules souches issues de sang de cordon est en plein développement et nous pensons vraiment que nous offrons un potentiel aux familles en matière de médecine régénérative », explique Marc Waeterschoot, Clinical Pathologist et CEO de Cryo-Save.

Les parents qui désirent congeler le sang de cordon de leur enfant doivent remplir un dossier qui servira à identifier le sang et à fournir des données nécessaires pour la préparation à la congélation. Lors de l'accouchement, le cordon est prélevé et envoyé vers le laboratoire de Cryo-Save pour être congelé. Ce sang ne fera l'objet d'aucune manipulation sur les cellules. Cryo-Save doit se concevoir comme un coffre-fort dans lequel sont stockées des cellules souches pour une utilisation autologue future en médecine régénérative. Pour des raisons de sécurité, il sera divisé pour être stocké en deux endroits différents. Pour pouvoir conserver ce sang de cordon, les parents doivent s'acquitter d'une somme de 125 euros lors de la réception du kit de documents et de 1250 euros lorsque le stockage a eu lieu avec succès. Ce forfait couvre les frais de congélation durant 20 ans. Une nouvelle somme de 755 euros pourra être versée après 20 ans si le propriétaire du sang veut poursuivre la congélation pour une nouvelle période de 20 ans. « Il s'agit donc d'une somme forfaitaire versée au départ. Nos tarifs belges sont parmi les plus bas dans le monde. Ils correspondent à payer 7 euros par mois pour

pouvoir conserver les cellules souches issues du cordon pendant 20 ans. Nous offrons des possibilités d'étalement du paiement. Nous sommes soumis à de nombreuses critiques de la part de personnes qui estiment que nous nous adressons aux gens les plus aisés. En médecine, beaucoup de traitements coûtent davantage que 7 euros par mois et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale. Ne perdons pas de vue que, dans les banques publiques de sang de cordon, les cordons sont donnés lors de l'accouchement sans compensation et que les banques sont parfois amenées à les envoyer à l'étranger en échange de quoi, elles perçoivent une somme allant de 20 à 25.000 euros », souligne Marc Waeterschoot.

DE L'ESPOIR

Tous les échantillons sont-ils congelés ? « Nous appliquons des critères de sélection et de tri moins sévères que les banques publiques puisque le sang de cordon est destiné chez nous à un usage autologue alors que les banques publiques ne pratiquent que des greffes allogéniques. Nous tenons à respecter trois critères quant au volume, au nombre de cellules et à la vitalité de ces cellules. Si l'un de ces critères n'est pas respecté, nous proposons aux parents de congeler le sang gratuitement car nous pensons que les progrès de la médecine pourraient déboucher sur un développement de ces cellules in vitro et permettre à un sang pauvre au départ d'être finalement utilisé. Dans ce cas, nous recontacterons les parents », ajoute Marc Waeterschoot. C'est dans cette optique que 94 pc des échantillons reçus sont congelés. Si un échantillon n'est pas congelé, les parents sont remboursés des 1250 euros.

Dans l'hypothèse où l'échantillon de sang doit être utilisé pour une maladie, l'échantillon ne pourra être livré que sur base d'une demande écrite du médecin traitant et d'une lettre d'accord des parents de l'enfant ou de l'enfant lui-même s'il est majeur. Les problèmes liés au rejet sont beaucoup moins fréquents lors de transfusions de cellules autologues que dans le cas des greffes allogéniques puisque les cellules souches proviennent du corps dans lequel elles sont réinjectées. Dans certains cas cependant, comme pour les leucémies congénitales (soit 6 pc des leucémies), le greffon autologue est déconseillé. Par contre, ce greffon est indiqué et offre beaucoup d'espoirs dans de nombreuses thérapies en médecine régénérative ou en thérapie génique comme dans le cas de la mucoviscidose.

POUR UNE RECONNAISSANCE !

En ce qui concerne le traitement et la congélation des cellules souches, Cryo-Save répond aux normes imposées par l'Union Européenne. La Belgique n'a pas encore légiféré dans ce domaine car, semble-t-il, la non-gratuité de la conservation pose un problème à certains de nos élus. « Une directive devait être transposée en droit belge mais cela prend du retard. Nous sommes demandeurs d'un statut légal. Nous respectons toutes les normes FACT du réseau Net Cord. Nous disposons de plus d'échantillons que toutes les banques publiques réunies. Nous envisageons de prendre un statut mixte de banque à la fois privée et publique. Dans ce cas, si nous sommes sollicités pour un greffon, nous demanderons aux familles si elles veulent le donner et nous leur rembourserons les frais de conservation. Dans les 16 autres pays de l'Union dans lesquels nous sommes présents, il existe une législation qui autorise les banques privées autologues. La Belgique freine non pas pour des raisons éthiques, car le stockage de sang de cordon ne pose pas de question éthique, mais pour des raisons d'égalitarisme », souligne Marc Waeterschoot. Dommage que le pays qui accueille les institutions européennes s'obstine à refuser une reconnaissance légale à ces banques privées. Par ailleurs, on constate que les banques publiques ne savent pas couvrir à elles seules toutes les demandes de conservation. Rappelons que, si les cordons ne sont pas congelés, ils sont jetés ! Les banques de sang de cordon, qu'elles soient publiques, privées ou mixtes, ont donc une activité de recyclage qui peut sauver des vies !

Liens utiles

1. Site de la Fondation Jérôme Lejeune: www.genethique.org
2. Banque de sang de cordon des Cliniques Universitaires Saint-Luc
Tél: 02/764.30.20 et 02/764.68.98
3. Banque de sang de cordon privée Cryo-Save : www.cryo-save.com, tél : 015/27.44.98
4. Université de Newcastle : www.ncl.ac.uk/cals/, nico.forraz@newcastle.ac.uk

Dossier réalisé par Isabelle de Laminne, journaliste indépendante



Institut Européen de Bioéthique

Rue de Trèves 49-51, bte 3
1040 Bruxelles

Téléphone : 00 32 (0)2 280 63 40
Rédaction : 00 32 (0)2 647 42 45
Messagerie : secretariat@ieb-eib.org