

Le potentiel des cellules souches dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né

Christophe Barrea¹, Marie-Christine Seghaye², Oreste Battisti³

1. Assistant en Pédiatrie, CHU de Liège, ULg

2. Professeur chargé de cours, ULg, et chef de service de Pédiatrie, CHU de Liège, ULg

3. Professeur de Pédiatrie chargé de cours, ULg, CHU de Liège, ULg

Les lésions cérébrales chez l'enfant surviennent essentiellement durant la période périnatale et peuvent être responsables d'une morbidité sévère à long terme avec une impotence sensitivo-motrice et un retard cognitif importants. Aucun traitement curatif n'est disponible actuellement. La transplantation de cellules souches dans différents modèles animaux a démontré une régénération tissulaire et une récupération fonctionnelle significative. Cette approche constitue ainsi un nouvel espoir thérapeutique. Dans cet article, nous résumons les différentes études réalisées à ce sujet et discutons du potentiel des cellules souches dans les lésions cérébrales périnatales.

Les cellules souches

Une cellule souche est une entité indifférenciée capable de s'auto-renouveler, de proliférer et de se différencier en divers types cellulaires. Chez les mammifères, il existe plusieurs types de cellules souches (**Figure**): les cellules totipotentes capables de se différencier en tissus embryonnaires et placentaires, les cellules embryonnaires pluripotentes isolées à partir de l'embryoblaste des blastocystes et les cellules souches adultes multipotentes présentes dans la plupart des tissus et isolées principalement à partir de la moelle hématopoïétique et du sang (1). Après reprogrammation, ces dernières peuvent par ailleurs redevenir pluripotentes (2).

La transplantation de ces cellules est quotidiennement utilisée depuis de nombreuses années dans les maladies hématologiques. Leur application dans le cadre médical est cependant loin d'être optimale. Différentes études sont actuellement menées de par le monde afin de comprendre et d'utiliser au mieux leur potentiel thérapeutique dans diverses pathologies concernant les systèmes cardiaque (3), pulmonaire (4), osseux (5), endocrinien (6) et neurologique (7).

Transplantation de cellules souches en neurologie

Une grande partie des pathologies atteignant le système nerveux central sont souvent irréversibles car les neurones du cerveau et de la

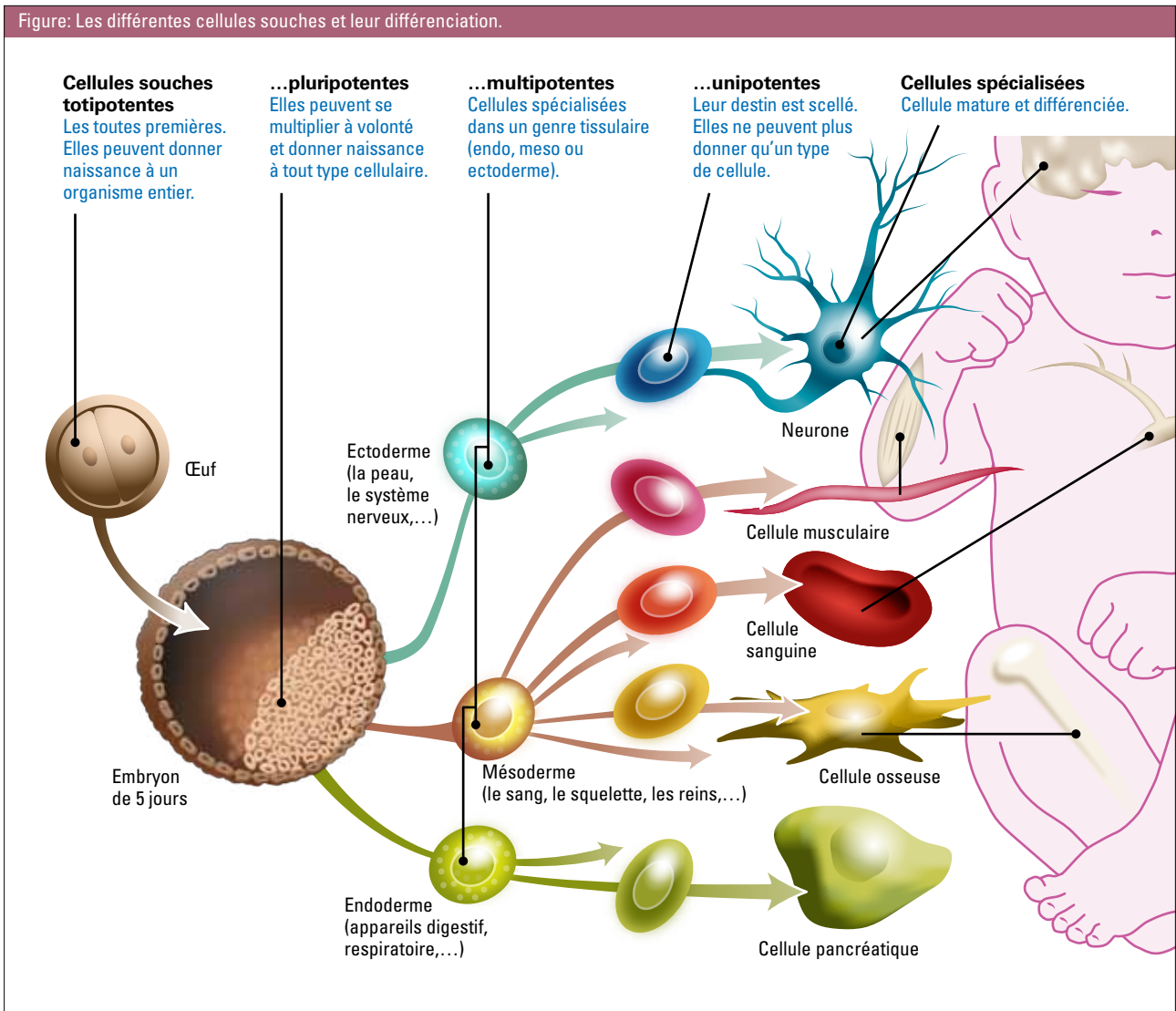
moelle épinière sont incapables de se régénérer spontanément. Partant du principe que la plupart des dysfonctions neurologiques font suite à une perte cellulaire, l'approche thérapeutique principale consisterait donc à remplacer ce tissu endommagé.

Les premières expériences de ce type furent pratiquées sur des modèles animaux parkinsoniens. Chez ces rongeurs, la transplantation intrastriale de cellules dopaminergiques fœtales a permis une amélioration de la symptomatologie parkinsonienne. Des études ultérieures ont confirmé la survie du greffon, sa croissance ainsi que la formation d'un réseau synaptique (8). Ces essais pionniers ont l'avantage de démontrer la possibilité de survie et d'organisation de cellules greffées dans le système nerveux central.

Le traitement des lésions de la moelle épinière ou des zones infarctiques représente un plus grand challenge car les cellules transplantées doivent migrer jusqu'à la zone endommagée, se différencier en de multiples types cellulaires, remyéliniser les axones et réparer le réseau synaptique (9-11).

Il a été démontré que l'inflammation secondaire à la lésion est responsable du comportement migratoire des cellules transplantées. Ainsi, les cellules souches intégrées dans le système nerveux central sont capables de se déplacer de manière active vers la zone endommagée (12). Par ailleurs, en cas d'injection intraveineuse de ces cellules souches, une petite fraction de celles-ci arrive à traverser la barrière hémato-encéphalique adjacente au site lésionnel (13).

Figure: Les différentes cellules souches et leur différenciation.



Arrivées sur place, ces cellules sont capables de se différencier en cellules gliales ou neuronales et de développer un réseau fonctionnel (14). Enfin, d'autres études concernant notamment la sclérose latérale amyotrophique (15) et la sclérose multiple (16) ont apporté des compléments d'information sur les mécanismes thérapeutiques de la transplantation des cellules souches.

Mécanismes thérapeutiques

Remplacement cellulaire

La différenciation et la survie des cellules souches ont été observées à travers de nombreuses expérimentations. Cependant, le nombre final de cellules transplantées matures reste minime.

Effet immunomodulateur

Après avoir rejoint le site endommagé, les cellules souches induisent l'apoptose des lymphocytes T encéphalitogéniques, protégeant ainsi le tissu contre l'inflammation, la scarification et la perte cellulaire secondaire (17). Par ailleurs, l'administration intraveineuse de cellules souches est responsable d'une immunosuppression par interaction avec les cellules T présentes dans les organes lymphoïdes périphériques (18).

Effet neurotrophique

La transplantation de cellules souches permet d'instaurer un environnement propice à la régénération axonale. Cet effet est médié par l'induction de métalloprotéinases qui dégradent la matrice extracellulaire, permettant ainsi aux neurites de s'étendre à travers la cicatrice gliale (19, 20). Par ailleurs, la transplantation de cellules souches permet d'augmenter la neurogenèse endogène (21, 22).

Effet neuroprotecteur

Un effet neuroprotecteur général a été observé dans d'autres modèles de maladies non auto-immunes (dégénératives, immunologiques et traumatiques). Dans ces pathologies, les cellules souches sont capables de soutenir, voire de restaurer la fonction des unités tissulaires endommagées (23-25).

Transplantation de cellules souches en néonatalogie

L'encéphalopathie néonatale est un syndrome clinique caractérisé par un ensemble de perturbations des fonctions cérébrales chez le nouveau-né durant sa première semaine de vie. Elle se manifeste par une détresse respiratoire, une hypotonie, une hyporéflexie, des troubles de

la conscience et des convulsions. Parmi les étiologies, l'encéphalopathie anoxo-ischémique est de loin la plus fréquente. Son incidence est estimée entre 0,5 et 6% des naissances vivantes dans les pays développés (26). Cette pathologie est associée à une morbidité neurologique importante à long terme.

Depuis quelques années, différentes prises en charge ont vu le jour pour tenter de diminuer la morbi-mortalité de ces enfants. Parmi celles-ci, l'administration de cellules souches semble être prometteuse.

Depuis la première transplantation réalisée en 1996 sur un modèle murin d'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatal (27), les expériences de ce type ne cessent de se multiplier, fournissant des preuves évidentes concernant les effets bénéfiques anapathologiques et cliniques d'une telle thérapie (28).

Type de cellules souches utilisées

Les bénéfices observés semblent être comparables indépendamment de la source de cellules souches et du mode d'administration. En pratique, l'administration intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses représente actuellement le mode opératoire préférentiel. Ces cellules, qui sont surtout connues pour se différencier en tissus mésodermiques (os, cartilage, adipocytes), sont aussi capables de se transformer en cellules neurales (neurones, astrocytes et oligodendrocytes) (29). Outre la moelle osseuse, ces entités pluripotentes peuvent être retrouvées dans le sang de cordon et la gelée de Wharton. Une fois isolées, elles ont l'avantage de se multiplier rapidement et de n'engendrer aucune réponse immunitaire nocive ni tératome chez l'hôte (30). Aucune barrière éthique n'entrave par ailleurs l'exploitation de ce tissu. La voie intraveineuse constitue quant à elle une méthode d'administration facile et standardisée.

La dose thérapeutique utilisée

La dose appropriée de cellules à transplanter dépend de différents facteurs, le but étant d'obtenir le plus grand bénéfice local avec le moins de cellules transplantées possible pour diminuer les risques de toxicité. Dans ce sanctuaire thérapeutique hostile que représente le système nerveux central, un nombre conséquent de cellules est nécessaire pour permettre une neuroprotection, une régénération et une modulation effectives. Cependant, une implantation cellulaire excessive peut compromettre leur viabilité et leur différenciation. Le volume périlésionnel physiquement disponible est par ailleurs limité. Différentes stratégies ont ainsi été étudiées et il en ressort qu'une administration de 100.000 cellules souches mésenchymateuses est nécessaire mais suffisante pour observer un résultat acceptable.

Le délai de la transplantation

La plupart des traitements neuroprotecteurs ont une fenêtre thérapeutique relativement étroite. Celle de la thérapie cellulaire est beaucoup plus large du fait de son action polyvalente. Des bénéfices conséquents sont encore observés 10 jours après l'injection (31). Dans les études où les injections ont été répétées, chaque inoculation possède un effet

distinct en fonction du délai après lequel il est administré: une injection à 3 jours de vie stimule la prolifération cellulaire intracérébrale, tandis qu'une seconde injection à 10 jours de vie stimule le remodelage axonal (32). D'autres études sont cependant nécessaires pour déterminer le schéma thérapeutique optimal.

Les dernières avancées

La transplantation de cellules souches est devenue une thérapie très intéressante dans la prise en charge de nombreuses maladies neurologiques du jeune enfant. Différents essais cliniques soutenus par la FDA (*Food and Drug Administration*) ont été lancés sur des humains. Ils concernent entre autres les maladies de Batten (33), de Pelizaeus-Merzbacher (34) et l'IMC (Infirmité Motrice Cérébrale) (35). Enfin, récemment, la FDA a autorisé une étude de phase I sur la transplantation précoce de cellules souches autologues du sang de cordon chez les nouveau-nés souffrant d'encéphalopathie anoxo-ischémique (36-38).

Conclusion

L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né est une cause fréquente de morbidité à long terme. Les options thérapeutiques sont actuellement limitées et peu efficaces. L'utilisation de cellules souches représente dans cette optique une prise en charge intéressante.

À ce jour, les études concernant l'administration de cellules souches chez les rongeurs atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique démontrent une régression des lésions tissulaires ainsi qu'une amélioration significative des fonctions neurologiques à long terme. Ces cellules, injectées précocement dans l'hôte malade, migrent directement vers la zone lésée et fournissent le potentiel cellulaire, mais surtout l'environnement neuroprotecteur et stimulateur adéquat à la régénération endogène. De tous les types de cellules disponibles, les cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical semblent constituer le choix idéal en matière de sécurité d'utilisation et de facilité d'exploitation.

Bien que tous les mécanismes qui participent à la régénérescence tissulaire soient loin d'être compris et que le schéma thérapeutique ne soit pas optimal, la FDA a reconnu le potentiel bénéfique de cette thérapie et autorise actuellement les études de phase I sur les nouveau-nés humains. L'injection de cellules souches mésenchymateuses constitue par ailleurs une voie curative intéressante dans la prise en charge de la bronchodysplasie du nouveau-né.

Ainsi, la transplantation de cellules souches, qui représente aujourd'hui l'espoir dans de nombreuses pathologies, notamment neurologiques, constituera peut-être la thérapie de demain.

Références sur www.percentile.be

Retrouvez Percentile sur internet

www.percentile.be