

VETBIOBANK, 1^{er} laboratoire français de thérapie cellulaire vétérinaire

La thérapie cellulaire destinée à soigner les tendinites du cheval est apparue il y a près de 10 ans. Elle continue à se développer dans la plupart des pays à forte tradition équestre. Malgré un élargissement de ses applications (fracture, arthrose...), elle peine à s'établir en France. Aucun laboratoire Français de production, privé ou public, n'est présent au niveau national pour fournir aux vétérinaires des produits cellulaires contrôlés et standardisés. L'interprétation des résultats cliniques obtenus avec des produits cellulaires plus ou moins caractérisés reste très difficile. Cette situation est un frein puissant à l'amélioration des connaissances de cette nouvelle approche thérapeutique. Son avenir est pourtant extrêmement prometteur.

VetBioBank, jeune entreprise innovante basée sur le campus vétérinaire lyonnais de VETAGRO SUP propose, aux vétérinaires équins, des produits de thérapie cellulaire contrôlés et caractérisés pour des applications en médecine régénérative.

Confrontés à ces situations les vétérinaires et propriétaires de chevaux recherchent un traitement idéal, capable d'allier :

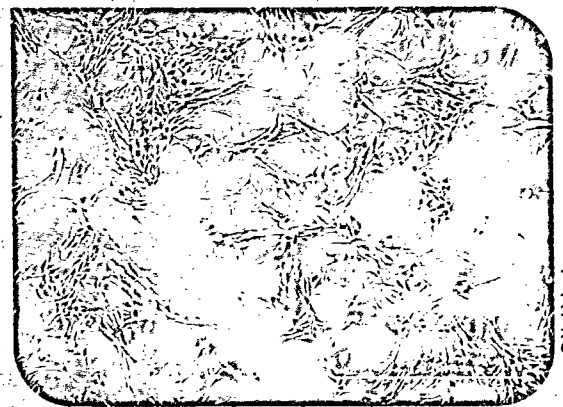
- temps de convalescence réduit,
- risque de récurrence réduit,
- retour au potentiel athlétique antérieur.

La médecine régénérative basée sur l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses (CSM) permet de tendre

vers cet objectif. Les CSM, en faible nombre dans tous les tissus vascularisés, forment un réservoir biologique naturel mobilisé dans les processus de cicatrisation. Leur mode d'action est triple :

- ciblage des sites tissulaires lésés [1-3],
- sécrétion de facteurs de croissance qui favorisent la vascularisation locale, stimulent les capacités propres de cicatrisation de l'organisme [4] et créent un environnement anti-inflammatoire durable [5],
- différenciation dans le type cellulaire spécifique du tissu lésé grâce aux signaux reçus du microenvironnement dans lequel elles sont placées [6].

Parfois, les capacités de cicatrisation de ces cellules, peu nombreuses, sont dépassées du fait de la répétition des microtraumatismes ou d'une blessure grave. Un processus cicatriciel non fonctionnel se met alors en place avec au final un tissu qui a perdu de son efficacité. Les capacités physiques du cheval s'en retrouvent altérées.



Cellules souches mésenchymateuses

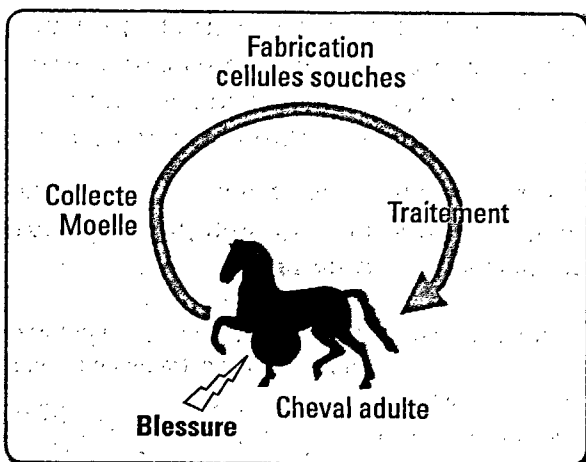
La médecine régénérative équine en France

Les chevaux, principalement ceux impliqués dans la compétition sportive (course, saut, complet...), ont un risque élevé de tendinites/desmite (ligament), fracture, ou arthrose. Les solutions existantes à ces blessures, aiguës ou chroniques, sont souvent peu satisfaisantes :

- tendinite : sans solution véritable hormis plusieurs mois de repos, « le plus coûteux des traitements »,
- arthrose : traitement palliatif chronique, coûteux sur le long terme,
- fractures graves : immobilisation du membre avec affections secondaires qui engagent le pronostic vital du cheval.

La médecine régénérative consiste à renforcer les défenses propres de l'organisme en apportant localement un complément de cellules souches. La restauration de la fonctionnalité du tissu favorise le retour du cheval à son niveau athlétique initial. Deux types de CSM sont principalement utilisés aujourd'hui : les CSM adultes et les CSM néonatales.

Les cellules souches mésenchymateuses adultes



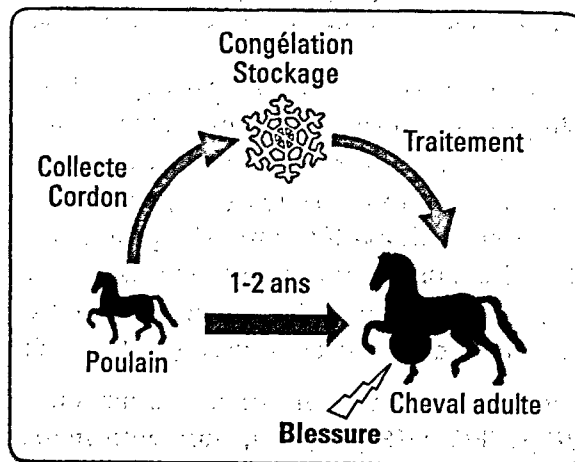
En médecine équine, les cellules mésenchymateuses adultes ont été les premières utilisées, en injection intra-ligamentaire / tendineuse de moelle osseuse native, ou concentrée, provenant du cheval adulte blessé. Cette approche est encore pratiquée car elle présente un avantage logistique évident dans un contexte d'urgence.

Sous l'impulsion de sociétés telles que Vetstem (USA) ou Vetcell (GB) ce procédé a été affiné avec la purification des CSM obtenues à partir de la graisse ou de la moelle osseuse du cheval blessé. Plusieurs études montrent l'efficacité de ce traitement dans les affections tendineuses [7]. Or, cette approche nécessite la mise en œuvre d'une logistique complexe avec des aléas susceptibles d'influencer la qualité finale des cellules : délai de transport, franchissement des frontières, respect des températures de stockage.

VetBioBank propose aujourd'hui ce service en France afin de garantir au vétérinaire la qualité optimale des cellules fournies. Les contrôles qualité sont rigoureux, la logistique rapide, fiable se fait en température dirigée.

Cependant, le potentiel biologique de ces cellules [8], et leur nombre [9], diminuent avec l'âge. L'utilisation de cellules souches aussi jeunes que possible améliore donc le traitement du cheval. Ainsi, des cellules souches jeunes permettraient d'optimiser le résultat clinique.

Les cellules souches mésenchymateuses néonatales



Ce concept intuitif a été vérifié chez l'homme lors de greffe de moelle osseuse. Depuis 2006, le nombre de greffes avec des cellules souches néonatales de sang de cordon a dépassé celui des greffes réalisées avec de la moelle osseuse adulte (source : rapport de la bi-médecine – rapport d'activité 2010). En 2009, 112 essais cliniques étaient réalisés dans le monde à partir de cellules souches issues du cordon ombilical, chez l'homme. Parmi eux, 19 essais portaient sur des applications en médecine régénérative (Source : FDA-EMEA, 2010). Les cellules souches néonatales, ont un potentiel anti-inflammatoire, prolifératif [10] et immuno-régulateur [11] supérieur aux cellules souches adultes.

VetBioBank propose aujourd'hui aux éleveurs, de conserver le cordon ombilical lors du poulainage afin de valoriser cette ressource biologique unique. Cette force thérapeutique personnalisée complète la prise en charge des blessures du poulain à l'entraînement, plusieurs années plus tard et jusqu'à 10 ans.

Cette approche permet une gestion optimale de la santé et de la carrière sportive du cheval.

VetBioBank s'engage contractuellement auprès de l'éleveur à isoler, amplifier, et congeler plusieurs doses identiques de CSM néonatales pour ce poulain. Elles sont contrôlées et sécurisées puis seront conservées en azote liquide tant que le besoin s'en fera sentir. A tout instant, le propriétaire dispose d'un traitement de pointe pour faire face à une blessure. Le traitement pourra être renouvelé si nécessaire.

VetBioBank

en quelques mots :

Le Dr Stéphane Maddens, fondateur, plus de 10 ans d'expérience en thérapie cellulaire humaine, dont 4 en tant que Directeur du laboratoire de thérapie cellulaire à l'Établissement Français du Sang.

La gestation du projet s'est faite dans le cadre d'un partenariat scientifique avec VETAGRO SUP, avec le soutien de la Région Rhône Alpes et de l'incubateur CREALYS. L'Institut Français du Cheval et de l'Équitation a contribué au développement technique des procédés en accordant 2 subventions de recherche.

Des liens se sont tissés avec la région Basse Normandie avec la labellisation de VetBioBank par le Pôle de Compétitivité filière équine et le partenariat scientifique signé avec l'Université de Caen. Le projet a été lauréat du concours Equidéfi en 2010.



Pour en savoir plus :

Dr. Stéphane MADDENS

s.maddens@vetagro-sup.fr

Tél : 06 05 21 27 20

VetBioBank

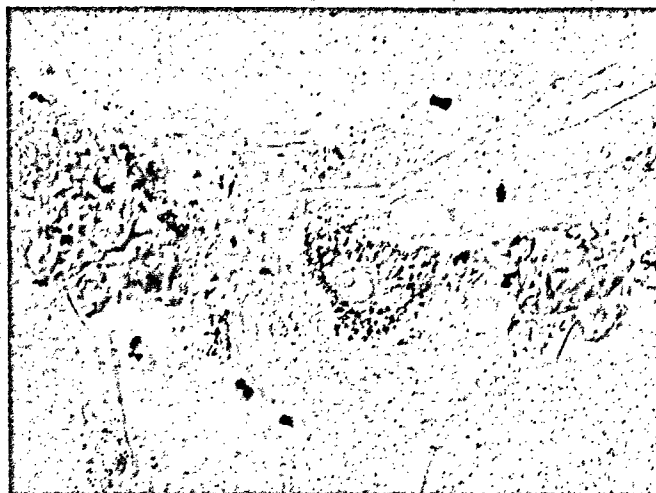
1 av. Bourgelat,

69280 Marcy l'Etoile - FRANCE

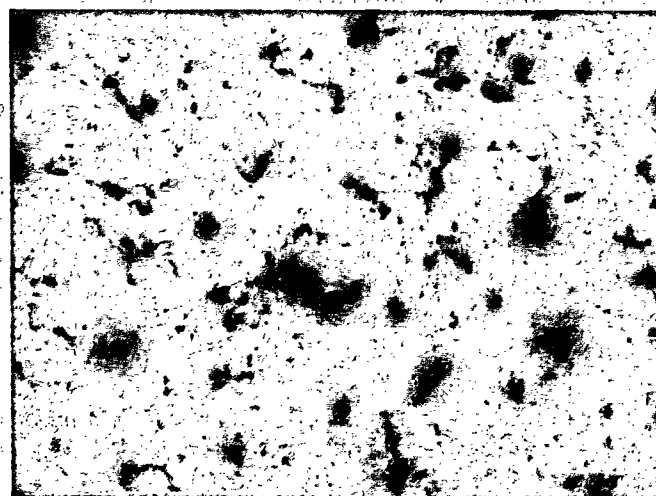
1. Chapel, A., et al., J Gene Med, 2003. 5(12) : p. 1028-38.
2. Francois, S., et al., Stem Cells, 2006. 24(4) : p. 1020-9.
3. Gao, J., et al., Cells Tissues Organs, 2001. 169(1) : p. 12-20.
4. Caplan, A.I. and J.E. Dennis, J Cell Biochem, 2006. 98(5) : p. 1076-84.
5. Ortiz, L.A., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(26) : p. 11002-7.
6. Pittenger, M.F., et al., Science, 1999. 284(5411) : p. 143-7.
7. Smith, R.K., Disabil Rehabil, 2008. 30(20) : p. 1752-8.
8. Stenderup, K., et al., Bone, 2003. 33(6) : p. 919-26.
9. Nishida, S., et al., J Bone Miner Metab, 1999. 17(3) : p. 171-7.
10. Vidal, M., et al., Stem Cells Dev. 2011 May 6
11. Deuse, T., et al., Cell Transplant. 2011;20(5):655-67.

VetBioBank a développé avec la Station Expérimentale de Chamberet dirigée par Laurence WIMEL, un protocole de prélèvement sûr, simple et rapide (15 min dont 3 en box) qui ne perturbe pas le poulinage ni les pratiques des éleveurs. 90% des prélèvements réalisés ont une bonne qualité microbiologique, un pré-requis pour VetBioBank. En effet, pour l'éleveur, un poulinage est un moment critique de son activité, le moment où il valorise tout le travail réalisé en amont.

Grâce à ces prélèvements, VetBioBank a développé les protocoles d'isolement des cellules, d'amplification et de cryoconservation des cellules afin d'obtenir des lots cellulaires viables, fonctionnels et stériles.



Différenciation des CSM en adipocytes (magn. x4)



Différenciation des CSM en ostéoblastes (magn.x4)

Stéphane MADDENS,
VetBioBank