



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8677

Usage autologue du sang de cordon : Aspects cliniques et scientifiques

01 juin 2011

1. INTRODUCTION

L'utilisation clinique de sang de cordon HLA identique (*human leukocyte antigen*) provenant d'un donneur familial ou non apparenté chez un patient souffrant de maladies pouvant être soignées par une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est bien documentée (Rebulla, 2010 ; Navarrete & Contreras, 2009). A l'heure actuelle, plus de 148 banques de sang de cordon non apparenté se sont établies de par le monde dans le but de faciliter l'approvisionnement de ces produits (<http://www.worldmarrow.org/>, 13 Déc. 2010). De même, la mise en banque (*banking*) d'unités de sang de cordon de frères ou sœurs de patients atteints de maladies pouvant être soignées par une greffe de CSH (*banking* de sang de cordon familial) est également déjà pratiquée dans de nombreux pays. La pratique du *banking* du sang de cordon (SC) allogénique ainsi que son usage clinique est largement documentée et ne fera pas l'objet de discussion dans cet avis.

En revanche, les preuves en faveur du *banking* de SC autologue et plus particulièrement de son usage clinique sont toujours scientifiquement peu consistantes. Le but du présent document est d'apporter les données scientifiques et cliniques sur la valeur thérapeutique et l'éventuelle utilité du SC autologue.

Aujourd'hui, deux types majeurs de programmes de *banking* de SC sont possibles, à savoir le *banking* allogénique et autologue. En ce qui concerne le *banking* allogénique, il convient de distinguer le stockage de dons non apparentés (altruistes) du stockage intrafamilial (en cas de trouble préexistant chez l'un des frères ou sœurs du donneur). Dans la plupart des pays européens, ces deux types de *banking* allogénique sont assurés par des établissements publics financés par des moyens publics. Par contre, le *banking* ou le stockage de SC à visée autologue ou intrafamiliale, en l'absence d'une indication médicale préexistante au sein de la famille, est principalement organisé par des institutions de matériel corporel humain à but lucratif (IMCH BL).

Afin d'examiner la problématique du *banking* de SC, le groupe de travail s'est penché sur les 3 questions suivantes :

1. Quelles preuves scientifiques justifient le *banking* de SC à des fins autologues ?
2. Quelles sont les utilisations cliniques actuelles ou éventuelles du SC autologue ?
3. Quels sont les problèmes de qualité, de réglementation et d'éthique soulevés par le *banking* et la greffe de SC autologue ?

Afin de répondre à ces questions, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué. Il se composait d'experts issus des domaines de l'hématologie, de l'immunologie, de la biologie cellulaire, du *banking* de SC et de la thérapie cellulaire. Ce sous-groupe de travail a rédigé le présent avis, qui a ensuite été soumis au groupe de travail permanent « cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » pour approbation.

2. CONCLUSIONS

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) formule les réponses suivantes aux questions ci-dessus :

1. A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve que le SC constitue une source unique pour l'une des populations cellulaires identifiées à ce jour, ou pour une population cellulaire quelconque susceptible d'être obtenue/induite par culture. Aussi, chacun des futurs traitements revendiqués par les IMCH BL de SC autologue pourrait tout autant être réalisé avec des cellules obtenues à partir d'autres sources, telles que la moelle osseuse (MO) et le sang et ce, à un moindre coût (Francese & Fiorina, 2010 ; Harris, 2009).

Par conséquent, il n'y a pas de preuves médicales ou scientifiques en faveur du *banking* de SC à visée autologue.

2. En hématologie, il existe de meilleures alternatives au SC autologue. En outre, l'usage de SC autologue pourrait, dans certains cas, nuire au patient, sauf dans les situations exceptionnelles décrites dans la partie 3 du présent document. Il convient de rappeler que le *banking* intrafamilial dans le contexte d'une maladie préexistante a déjà sa place dans la greffe allogénique, par exemple pour le traitement d'hémoglobinopathies (Locatelli et al., 2003). Dans la plupart des pays, cette activité est financée par des moyens publics.

En médecine régénérative, aucune preuve n'a été publiée à ce jour justifiant l'utilisation de SC autologue.

En outre, les données à l'appui du *banking* de SC à des fins autologues dont le CSS dispose à l'heure actuelle ont, en général, peu de fondement scientifique et clinique. De plus, cette pratique va à l'encontre des recommandations du Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique (CCBB, 2007) ainsi que celles de nombreuses sociétés scientifiques. De même, de nombreux arguments contre celle-ci ont été rapportés dans la littérature médicale (ASBMT, 2008 ; AAP, 2007 ; SOGC, 2005).

3. Compte tenu du manque de données scientifiques *evidence-based*^a, du mauvais rapport coût-efficacité et de la faiblesse des arguments cliniques justifiant le *banking* de SC à visée autologue, les informations en faveur du financement public du *banking* de SC à visée autologue sont insuffisantes. Si le *banking* à visée autologue devait néanmoins devenir une réalité, les autorités devront garantir que cette procédure répond à des standards de qualité appropriés (y compris les conditions d'agrément) et que les principes éthiques sont respectés.

Outre les réponses aux questions ci-dessus, d'autres considérations issues de la réflexion ont été prises en compte pour étayer l'avis du CSS, comme des aspects éthiques, financiers, d'information et de qualité.

L'information délivrée aux familles candidates au stockage du SC doit être claire, correcte et honnête. Les contrats entre les familles et les IMCH BL doivent couvrir tous les problèmes prévisibles susceptibles d'affecter les produits stockés et doivent prendre en compte les réglementations nationales et internationales.

Enfin, le présent document a été rédigé à la lumière de la littérature la plus récente. Toutefois, le domaine de la recherche sur les cellules souches connaît une évolution rapide. Dès lors, il conviendra de le réviser de façon périodique et de le mettre à jour en fonction des connaissances les plus récentes.

^a *Evidence-based*: basés sur des résultats scientifiquement objectivables et reproductibles.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations

AAG	Anémie aplasique grave
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ASBMT	<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
CCBB	Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique
CFU	<i>Colony-forming unit</i> (unité formant colonie)
CN	Cellule nucléée
CPE	Cellules progénitrices endothéliales
CS	Cellules souches
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSM	Cellule souche mésenchymateuse
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
CSSP	Cellules souches du sang périphérique
GVL	<i>Graft-versus-leukaemia</i> (greffon contre leucémie)
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> (antigène des leucocytes humains)
HTLV	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i> (virus de leucémie humaine à cellules T)
IMCH BL	Institutions de matériel corporel humain à but lucratif
iPS	Cellule souche pluripotente induite
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MO	Moelle osseuse
SC	Sang de cordon
SOGC	Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
TNC	<i>Total nuclear cell count</i> (numération des cellules nucléées)
USC	Unité de sang de cordon
USSC	<i>Unrestricted somatic stem cells</i> (cellules souches somatiques non restreintes)

3.1. Méthodologie

Le présent avis se fonde sur une revue de la littérature et tient compte de l'état actuel des connaissances dans ce domaine ainsi que du point de vue d'experts nationaux et internationaux.

3.2. Définition/Explication des différents types de *banking* de SC

3.2.1. *Banking* allogénique non apparenté

Le *banking* de SC allogénique non apparenté concerne la collecte, le traitement et le stockage de SC issu d'un don altruiste afin de créer une base de données permettant de rechercher un SC approprié pour des patients en attente de greffe allogénique. Ce type de *banking* de SC est généralement financé par des organismes publics/gouvernementaux. Il est assuré et géré par des banques de SC ou des bureaux d'enregistrement qui se sont engagés à l'échange international de donneurs.

3.2.2. *Banking* allogénique intrafamilial

Le *banking* allogénique intrafamilial ou dirigé concerne la collecte, le traitement et le stockage de SC d'un frère ou d'une sœur d'un patient atteint d'une pathologie susceptible d'être traitée par une greffe de SC. Cela implique une coordination entre le médecin qui soigne le patient, l'équipe d'obstétrique qui effectue la collecte et la banque de SC chargée du traitement, du stockage et de la délivrance des unités de sang de cordon (USC), le cas échéant.

3.2.3. Banking autologue

Le *banking* de SC autologue concerne la collecte, le traitement et le stockage de SC pour un usage autologue potentiel. Celui-ci est généralement effectué par des IMCH BL contre le paiement d'une somme considérable. Le même type de contrat pourrait porter sur le *banking* intrafamilial pour un usage éventuel au sein d'une famille sans trouble préexistant parmi ses membres.

3.3. Données scientifiques relatives au SC : Teneur en cellules du SC

Le tableau ci-dessous fournit une liste des populations cellulaires retrouvées dans le (ou pouvant être produites à partir du) SC humain:

Tableau 1 : Génération de populations cellulaires et sources disponibles

Type de cellules	Exclusivement dans le SC	Présent dans le SC décongelé	Autres sources	Observations/références
Précurseurs lymphoïdes	Non	Oui	Sang, MO	Kim & Broxmeyer, 2010
Cellules hématopoïétiques	Non	Oui	Sang, MO	Broxmeyer et al., 2009
Cellules souches mésenchymateuses (CSM)	Non	Non* ¹	Sang, MO, SC, tissu adipeux	Le SC n'est pas une source optimale Friedman et al., 2007
Cellules souches somatiques non restreintes (USSC)* ³	Oui	Non	Non	Kögler et al., 2005 Reimann et al., 2009
Cellules souches pluripotentes induites (iPS)	Non	Oui	MO, sang et peau	Broxmeyer, 2009 Broxmeyer et al., 2011
Cellules progénitrices endothéliales (CPE)	Non	Oui* ²	MO, sang périphérique, tissu adipeux	Lin et al., 2010; Nishimura et al., 2005 Lu et al., 2008

*1 CSM dans la gelée de Wharton (cordon) congelée et décongelée et dans le SC (Friedman R et al., 2007 ; Manca et al., 2008 ; Girdlestone et al., 2009).

*2 Il n'existe toujours pas de certitude quant à l'équivalence tant qualitative que quantitative des CPE dans le SC cryoconservé et dans le SC fraîchement prélevé (Lu et al. 2008).

*3 Pour l'instant, aucune preuve scientifique ne permet d'affirmer que le SC contiendrait des populations de CS uniques ne se trouvant pas dans des tissus adultes comme la MO (qui permet la collecte de quantités nettement supérieures). Seules les USSC sont présentes exclusivement dans le SC. Toutefois, elles ne sont plus présentes dans le SC décongelé.

A partir des études citées ci-dessus, on peut également dire :

- Il est probable que les cellules de SC se distinguent de cellules obtenues à partir d'autres sources mais, elles n'offrent aucun avantage au niveau de leur pluripotence ou de leur potentiel de différenciation. Dans pratiquement tous les cas, la MO et le sang périphérique constituent des sources de cellules tout aussi appropriées, de moindre coût et probablement dotées d'une efficacité comparable voire même supérieure.

- En particulier, la MO autologue constituera le meilleur choix pour les traitements de médecine régénérative lorsqu'il conviendra de cultiver des populations cellulaires à la demande, quel que soit le patient.

- La présence de cellules d'un type donné dans le SC est très souvent revendiquée sur la base de marqueurs permettant d'identifier les cellules. Il est toutefois prématuré d'affirmer que ces cellules seront capables d'assumer les fonctions attendues compte tenu des preuves scientifiques disponibles à l'heure actuelle (Kögler et al., 2009 ; Gale et al., 1997).

- A cela s'ajoute que les découvertes obtenues *in vitro* ne sont pas nécessairement transposables dans des applications thérapeutiques *in vivo*.
- Le SC n'a rien d'unique. Un grand nombre des cellules à potentiel thérapeutique présentes dans le SC peuvent également être obtenues à partir d'autres tissus (sang, MO) (Broxmeyer et al., 2009 ; Kim & Broxmeyer, 2010 ; Broxmeyer, 2010 ; Friedman et al., 2007 ; Lin et al., 2010 ; Nishuma et al., 2005 ; Lu et al., 2008).
- Même si les cellules de SC diffèrent de celles prélevées chez l'adulte au niveau de la MO ou du sang dans la mesure où elles sont "naïves" sur le plan immunologique, il s'agit bien de cellules matures, ce qui signifie qu'elles n'ont pas le potentiel de différenciation pluripotent des cellules embryonnaires.
- Tant *in vitro* qu'*in vivo*, l'usage du SC s'est avéré bénéfique grâce à ses propriétés hématologiques et immunologiques, ainsi qu'au potentiel prolifératif de ses cellules souches hématopoïétiques.
- A cela s'ajoute qu'il se peut que les cellules de SC puissent être reprogrammées en cellules iPS de façon plus efficace. Toutefois, il n'existe guère de preuve quant à leur utilisation clinique et elles peuvent être obtenues à partir d'autres sources. Lorsqu'un type de cellule intéressant est identifié, il l'est en général à partir de SC fraîchement prélevé. Bien que ces cellules aient été identifiées dans le SC cryopréservé (Broxmeyer et al., 2011), elles ne posséderont pas nécessairement les mêmes propriétés biologiques ou la même valeur clinique (cf. le tableau 1).

3.4. Applications cliniques potentielles du sang de cordon autologue

A l'heure actuelle, la promotion de la collecte d'USC autologue se fonde essentiellement sur deux finalités, à savoir l'autogreffe de CSH et la régénération tissulaire.

3.4.1. Hématologie

a) Remarques d'ordre général

L'autogreffe de CSH est un traitement qui a fait ses preuves chez certains patients atteints de malignités potentiellement fatales et de maladies auto-immunes. La greffe de CSH peut être réalisée tant avec des cellules autologues qu'avec des cellules allogéniques et ce, généralement en fonction de la maladie et de l'âge du patient.

- En ce qui concerne les troubles malins, il est généralement préférable d'effectuer une allogreffe de CSH, plutôt qu'une autogreffe. En effet, les cellules immunitaires du donneur sont susceptibles d'éliminer les cellules malignes résiduelles du patient grâce à la réaction du Greffon contre leucémie (GVL, *Graft-versus-leukaemia*) (Jenq & Brink, 2010). Un tel effet ne peut être observé à la suite d'une greffe de cellules autologues, ce qui la rend moins efficace dans le traitement de la leucémie ainsi que d'autres malignités hématopoïétiques.
- Des études ont montré la présence de cellules préleucémiques et leucémiques dans le SC d'enfants chez qui cette maladie se manifestera plus tard (Maia et al., 2004 ; Kim-Rouille et al., 1999 ; Gale et al., 1997 ; Buldini et al., 2010). Etant donné que ces cellules préleucémiques pourraient provoquer une récurrence de la leucémie, l'usage de SC autologue dans le traitement de la leucémie infantile est donc contre-indiqué. A ce jour, la présence de cellules leucémiques a été démontrée dans certaines pathologies liées à la leucémie mais, il est très probable que, dans le futur, d'autres cellules anormales soient identifiées dans le SC.
- Etant donné que les CSH du SC présentent les mêmes défauts génétiques que les patients eux-mêmes, le recours à la greffe de SC autologue est contre-indiqué

dans le traitement de maladies génétiques pour lesquelles une allogreffe de CSH peut être réalisée, telles que les hémoglobinopathies, les immunodéficiences ou les maladies de surcharge, sauf lorsque celui-ci est combiné avec une thérapie génique.

- Pour les adultes, le premier choix pour les autogreffes seraient les cellules souches du sang périphérique (CSSP) (taux cellulaires élevés). Le SC ne devrait donc pas constituer le premier choix en raison du contenu cellulaire insuffisant, associé à une récupération plus lente (Hartmann et al, 1997). L'utilisation de SC à l'issue d'une chimiothérapie à forte dose implique donc un risque d'aplasie de longue durée et de complications liées à la greffe.
- Lorsque l'autogreffe de CSH constitue le meilleur choix pour un patient, les médecins préfèrent la collecte et la greffe de CSSP à l'utilisation de cellules souches du SC. En effet, la reconstitution hématopoïétique est nettement plus rapide avec des CSSP, ce qui réduit la durée de l'hospitalisation, le risque d'infection et le coût global du traitement. Dans certaines circonstances (Rosenthal et al., 2011), les médecins se laissent persuader d'utiliser du SC autologue. Néanmoins, dans des cas pareils, il conviendrait de prendre suffisamment de précautions par rapport aux standards de soins actuels.

Entre 1999 et 2010, 7 cas pour lesquels le SC autologue a été utilisé pour des indications classiques de greffe de CSH ont été décrits dans la littérature médicale. Dans certains de ceux-ci, l'indication pour l'autogreffe était discutable et l'utilisation de SC plutôt que des CSSP ne constituait probablement pas le meilleur choix. Bien que ces cas puissent être mentionnés à titre d'exemple, une discussion plus approfondie sort du cadre du présent avis.

Il est intéressant d'attirer l'attention sur le fait qu'au cours de cette même période (c'est-à-dire 1999-2010), il y a eu plus de 10.000 greffes allogéniques non apparentées (à partir d'un inventaire de 114.546 USC) rapportées pour des indications standard (EuroCord).

De façon plus générale, les seules indications valables pour le SC autologue se limitent à des cas où non seulement (1) le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues est impossible, mais aussi que (2) du SC autologue adéquat et de bonne qualité est disponible et enfin qu'(3) aucun donneur issu de la même fratrie ou autre n'est approprié. Toutefois, ces situations sont exceptionnelles (Ballen et al., 2008 ; Rosenthal, 2011).

b) Données (pré)cliniques

Le SC ombilical allogénique est utilisé fréquemment pour la reconstitution hématopoïétique et immunitaire, ainsi que la correction de maladies génétiques du métabolisme. Une action anti-tumorale a également été démontrée (Welte et al., 2010 ; Brown et al., 2008).

Dans un contexte autologue, il existe de meilleures alternatives à l'usage de SC autologue, à savoir les CS prélevées chez des donneurs adultes ou le SC allogénique. Des preuves ont été obtenues quant à la présence d'anomalies moléculaires responsables de la leucémie dans le SC d'enfants ayant développé cette même maladie dans les premières années de leur vie, ce qui plaide fortement en défaveur de l'utilisation de SC autologue dans de tels cas (Gale et al., 1997 ; Ballen et al., 2008 ; Kim-Rouille et al., 1999 ; Buldini et al., 2010).

La plupart des centres de transplantation (dotés ou non d'une banque de SC) procèdent au stockage de SC allogénique dans le cadre d'un plan thérapeutique (don dirigé) en cas d'indication médicale. Ce stockage est alors pris en charge par la sécurité sociale notamment en Belgique, en France et au Royaume-Uni.

3.4.2. Régénération tissulaire

a) Remarques d'ordre général

Les cellules souches (CS) pourraient être utilisées dans le futur pour la réparation tissulaire dans le cadre de maladies dégénératives ou ischémiques du cœur (infarctus du myocarde, etc.), du foie, des muscles, du cerveau (Alzheimer, Parkinson, etc.), du système endocrinien (diabète, etc.), ainsi que d'autres organes (Sullivan, 2008). La recherche se concentre actuellement sur l'utilisation potentielle des CS embryonnaires, fœtales et adultes à cet effet (Harris, 2009 ; Arien-Zakay et al., 2010).

- a. Des recherches fondamentales ont démontré l'existence, dans le SC, de CS pluripotentes qui seraient capables de se différencier en une série de tissus ectodermiques, endodermiques et mésodermiques. Toutefois, ces cellules ne sont présentes qu'en nombre très limité dans le SC. A cela s'ajoute qu'elles ne peuvent être prélevées de toutes les USC et en particulier, de celles qui ont été cryopréservées. On ne sait guère si les méthodes de congélation utilisées à l'heure actuelle par les banques de SC permettraient leur conservation à long terme (voir le tableau 1).
- b. Les protocoles cliniques pour la régénération tissulaire ont essentiellement recours à la MO autologue ou aux cellules du sang périphérique mobilisées, avec un succès certes préliminaire mais prometteur. Aucun protocole clinique n'a démontré un quelconque intérêt pour l'usage de SC autologue (Uzan, 2005 ; Uzan, 2004).
- c. La plupart des maladies (Alzheimer ou la maladie de Parkinson, etc.) pour lesquelles la médecine régénérative pourrait être potentiellement indiquée, se manifestent chez des patients âgés de plus de 50 ans. Il est, à l'heure actuelle, impossible de prédire comment évoluera le traitement de ces maladies. Les USC prélevées aujourd'hui pourraient devenir obsolètes parce que d'autres traitements auront vu le jour.
- d. De plus, il est vraisemblable que des standards de qualité plus stricts remplaceront les standards actuels, ce qui aurait pour conséquence que les anciennes USC deviennent impropres à l'usage clinique, notamment dans les protocoles dûment enregistrés.

b) Données (pré)cliniques

Très peu d'études ont été publiées à ce jour sur l'usage clinique du SC autologue. La plupart d'entre elles concernent des études de sécurité préliminaires ou des rapports de cas anecdotiques (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Aperçu des études cliniques récentes ou en cours et des résultats disponibles

Etude	Phase	Conclusion	Référence
Paralysie cérébrale	I/II Phases ultérieures en cours	étude de sécurité, pas d'avantage	Patoine, 2009
Diabète		Faible effet transitoire, action due à l'effet immunosuppresseur ?	Haller et al., 2008 Haller et al., 2009

Cf. <http://clinicaltrials.gov/>

Dans le cas de la médecine régénérative, le niveau de preuve justifiant l'usage de SC autologue (au sens où l'entend une approche *evidence-based*) est également trop faible pour les applications futures mises en avant dans le but de promouvoir le stockage du SC autologue. Aujourd'hui, ces affirmations sont purement spéculatives :

- Dans le cadre de la paralysie cérébrale, des études ont prouvé l'innocuité des perfusions de SC autologue, sans pour autant tirer de conclusions sur sa valeur clinique (bénéfice) pour l'instant (Patoine, 2009).

- En matière de diabète (Haller et al., 2008 et Haller et al., 2009), aucune donnée n'a été publiée indiquant que le SC autologue présente un avantage quelconque.

- En ce qui concerne les maladies adultes, telles que les coronaropathies, l'usage de SC, qui contient un nombre important de précurseurs de cellules endothéliales, n'est guère à recommander. En effet, le volume disponible sera inévitablement limité. Un autre problème est l'incertitude quant à la qualité de SC conservé à l'état congelé pendant une période prolongée (Haller et al., 2008 ; Haller et al., 2009 ; Patoine, 2009 ; Broxmeyer et al., 2011).

3.4.3. Conditions d'utilisation du SC autologue

Le CSS attire l'attention sur le fait que, afin d'utiliser une USC prélevée dans le cadre du stockage de SC dirigé (intrafamilial) ou de programmes de *banking* de SC à visée autologue, les 4 conditions doivent être remplies (hématologie) :

1. La maladie à traiter n'est pas génétique.
2. Il n'y a pas de donneur HLA-identique disponible.
3. Il n'y a pas de SC non apparenté disponible.
4. Le SC disponible répond à toutes les exigences de qualité, de sécurité ainsi que toutes les exigences cliniques (par ex. dose cellulaire) et n'est affecté par aucun des troubles génétiques éventuels présents au sein de la famille.

Vu l'absence actuelle d'indications cliniques particulières à l'usage de SC autologue, le recours à un tel produit dans le cadre d'une application thérapeutique devrait se limiter aux conditions d'un protocole de recherche clinique dûment approuvé et enregistré en hématologie ainsi qu'aux thérapies innovantes. Dans ce contexte, la conformité avec des standards de qualité stricts constitue une exigence de base.

3.4.4. Conclusion

En hématologie, il existe de meilleurs choix que le SC autologue. En outre, l'usage de SC autologue pourrait, dans certains cas, nuire au patient, sauf dans les situations exceptionnelles décrites ci-dessus. Il convient de rappeler que le *banking* intrafamilial dans le contexte d'une maladie existante a déjà sa place dans la greffe allogénique, par exemple pour le traitement d'hémoglobinopathies (Locatelli et al., 2003).

Enfin, il n'existe guère de preuve que le SC constitue une source unique pour l'une des populations cellulaires identifiées à ce jour, ou pour une population cellulaire quelconque susceptible d'être obtenue/induite par culture. En médecine régénérative, aucune preuve n'a été publiée jusqu'à présent justifiant l'utilisation de SC autologue.

3.5. Autres considérations

3.5.1. Ethique

Dans l'état actuel des soins médicaux, effectuer un don altruiste du SC pour un usage éventuel chez une autre personne constitue un acte éthiquement plus précieux que celui de le faire conserver pour soi-même, sachant que la probabilité qu'il soit un jour utilisé est extrêmement faible.

De plus, même si le *banking* autologue privé de SC constituait une option scientifiquement fondée, seule une minorité de familles est en mesure d'en assumer les frais, ce qui signifie qu'une telle pratique favoriserait les inégalités dans l'accès aux soins.

L'information délivrée aux familles candidates au stockage du SC doit être claire, correcte et *evidence-based*. Elle doit également respecter une obligation d'honnêteté vis-à-vis du public auquel elle s'adresse. Le manque de preuves actuel quant à l'utilité du *banking* de SC autologue de même que l'existence de meilleures alternatives devraient être clairement mentionnés. Une pression émotionnelle énorme est placée sur les familles et le sentiment de culpabilité peut être

considérable, surtout si le produit stocké s'avérait être inadéquat pour une utilisation médicale future (Sullivan, 2008 ; Royaume de Belgique, 2008).

D'après les données cliniques actuelles, la grande majorité des unités stockées à des fins autologues ne seront probablement jamais utilisées, alors qu'elles auraient directement pu être bénéfiques à d'autres patients (non apparentés aux familles) pour lesquels une indication médicale claire existait. En fait, l'élargissement du *banking* autologue à des finalités impliquant d'autres membres de la famille n'est possible que si les règles de sélection des donneurs, identité HLA et dose cellulaire sont strictement observées. Les registres internationaux peuvent constituer une meilleure alternative (voir § 3.4).

3.5.2. Qualité

Si une famille désire avoir recours au stockage autologue de SC, elle doit recevoir l'assurance que celui-ci sera sûr et que toutes les opérations seront menées correctement.

Les standards de qualité d'application au *banking* de SC autologue doivent être identiques à ceux auxquels est soumis le *banking* allogénique (collecte, traitement, stockage, distribution, délivrance). Toutefois, les critères peuvent être différents, par exemple en ce qui concerne l'acceptation des USC autologues

S'il devait s'avérer exact que le SC autologue possède des propriétés permettant une application clinique dans le futur, des garanties suffisantes doivent être apportées pour le stockage et la préservation des propriétés biologiques (et thérapeutiques) (notions de pureté, sécurité et capacité intrinsèque) (Sun J et al., 2010) (cf. également § 3.4.2).

Ces questions de qualité concernent les aspects suivants:

- Sécurité
 - Stérilité
 - Marqueurs infectieux tels que requis par la réglementation en vigueur
 - Suivi des conditions de stockage
- Qualité biologique
 - Caractérisation cellulaire (TNC (numération des cellules nucléées), CD34, viabilité)
 - Fonction (CFU)
 - Typage HLA, sauf pour usage autologue
- Traçabilité (identification du produit)
- Gestion d'inventaire (identification, stockage physiquement différent de celui des autres produits)
- Conditions de stockage
 - Méthodes de cryoconservation
 - Milieux utilisés
 - Poches
 - Vérification d'identité effectuée avant la délivrance : vérification de l'identité du produit (empreinte génétique)
 - Matériel utilisé

Les USC autologues doivent également répondre à ces critères de qualité lors de leur délivrance. Si, à l'issue du processus, les propriétés mises en avant ne sont pas présentes, les parents doivent en être informés.

Les banques de SC publiques écartent deux tiers des unités prélevées parce qu'elles présentent une numération cellulaire trop faible. Pour le tiers restant, le seuil pour l'autogreffe ayant été fixé à 2×10^7 CN/kg, 99 % de ceux-ci conviennent pour des enfants ayant un poids corporel de 20 kg, mais, ce chiffre chute à 39 % lorsque celui-ci atteint 60 kg. De nombreuses USC seraient donc inutilisables en raison d'un contenu insuffisant en cellules nucléées (CN).

Les experts du CSS proposent que les standards exigés soient ceux repris dans les directives européennes applicables: collecte dans certaines conditions, formation du personnel, conditionnement, garantie et vérification de la stérilité, recherche d'absence d'infection (via des marqueurs), infrastructure, stockage dans certaines conditions, documentation adéquate, garantie du produit après conservation, etc.

3.5.3. Données financières

Les coûts engendrés par la collecte du SC à visée autologue chez l'ensemble des nouveau-nés alors qu'il ne sera utilisé que chez une infime minorité d'entre eux sont nettement supérieurs à ceux générés par la collecte et la greffe de CSSP lorsqu'un patient en a besoin. En effet :

- la Belgique dénombre 10 millions d'habitants, alors que le nombre de naissances est de quelque 120.000 par an ;
- le coût du stockage d'une seule USC pour une durée de 10 ans s'élève à 3.000 € (1.500 € de frais initiaux + 150 € par an).

Par conséquent, le coût du *banking* des USC prélevées chez l'ensemble des nouveau-nés belges au cours d'une période de 20 ans se chiffrerait aux alentours de 7.380.000.000 € ((210 x 120.000 x 150 €)^b + 20 x 120.000 x 1500 €)). A cela s'ajoute que :

- l'éventualité qu'une autogreffe de CPH soit nécessaire avant l'âge de 20 ans est inférieure à 0,005 %. Cela signifie que si toutes les autogreffes de CPH étaient réalisées avec du SC, le coût par greffe de SC autologue se chiffrerait à 61.500.000 € (7.380.000.000 €/120), par rapport à 5.000 € pour les CSSP.
- dans un contexte plus réaliste, dans lequel le SC est utilisé uniquement dans les cas où le prélèvement de CSSP n'est guère possible et où le nombre de CN convient pour la greffe, ces frais atteindraient un chiffre 20 - 40 fois plus élevé. La fréquence annuelle d'un tel recours au SC serait de l'ordre de < 2 - 5/10 millions d'habitants.

En outre, si une IMCH BL de SC autologue devait interrompre ses activités, quel serait le sort des unités dont elle devrait se défaire ? Les autorités devraient fournir des recommandations quant au devenir des unités stockées tant sur le plan financier et logistique, qu'au niveau du respect des exigences de qualité.

Dans un tel cas de figure, les banques publiques ne pourraient pas reprendre un inventaire construit selon une réglementation et des standards de qualité trop différents de ceux qui s'appliquent au *banking* allogénique. On peut dès lors imaginer la détresse profonde que cela occasionnerait auprès des familles qui ont investi de l'argent/l'espoir dans ces IMCH BL.

3.5.4. Information et consentement éclairé

Le CSS insiste également sur la nécessité d'un contrat clair entre la famille et la IMCH BL dans lequel sont décrits les droits et obligations de chacune des parties. Par exemple, ce contrat devrait préciser qui sera le propriétaire du SC et quel sera son sort si le contrat devait prendre fin. Il devrait également prévoir les cas de figure où le SC est endommagé ou la IMCH BL fait faillite ou est délocalisée (par exemple dans un pays avec des lois et réglementations différentes) et fournir des garanties quant à la qualité du produit avant et après le stockage. Tout transfert des USC au-delà des frontières doit répondre aux dispositions des directives européennes et ne peut impliquer que des institutions agréées. Il s'agit de la seule façon d'assurer que le transfert sera contrôlé de façon appropriée.

Si les informations délivrées aux parents font référence à des applications cliniques, il doit être démontré que les propriétés biologiques requises sont effectivement présentes dans le produit

^b Total sur 20 ans: (1+ 2 + 3 + ... + 20) x 120.000 x 150 EUR
= 210 x 120.000 x 150 EUR
= 3. 780.000.000 EUR

stocké. Cela est déjà le cas pour le SC destiné à l'usage allogénique. Les informations fournies aux clients potentiels devraient distinguer les faits scientifiques des affirmations spéculatives.

Le formulaire de consentement éclairé devrait mentionner la probabilité avec laquelle l'USC sera effectivement utilisée. En effet, il n'y a pas de preuves solides qu'une USC conviendra pour une utilisation clinique et, surtout, que le nombre de cellules prélevées peut s'avérer insuffisant. Les questions qui doivent être abordées dans les informations fournies sont les suivantes: probabilité d'un besoin clinique, pathologie latente, qualité et viabilité et réaction GVL (meilleur pronostic en cas d'allogreffe) (Kaimal et al, 2009).

3.5.5. Conclusion

L'information délivrée aux familles candidates au stockage du SC doit être claire, correcte et honnête. Les contrats entre les familles et les IMCH BL doivent couvrir tous les problèmes prévisibles susceptibles d'affecter les produits stockés et doivent prendre en compte les réglementations nationales et internationales.

Compte tenu du manque de données scientifiques *evidence-based*, du mauvais rapport coût-efficacité et de la faiblesse des arguments cliniques justifiant le *banking* de SC à visée autologue, le CSS n'est pas favorable à son remboursement par la sécurité sociale. Néanmoins, si le *banking* à visée autologue devait devenir une réalité en Belgique, les autorités devront garantir que cette procédure répond à des standards de qualité appropriés (y compris les conditions d'agrément) et que les principes éthiques sont respectés, comme décrit ci-dessus.

4. REFERENCES

- AAP - American Academy of Pediatrics. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 2007;119(1):165-70.
- Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. *Best practice & research Clinical haematology* 2010;23(2):291-303.
- BACB - Belgian Advisory Committee on Bioethics. Opinion No 42 on umbilical cord blood banks 2007.
- ASBMT - American Society for Blood and Marrow Transplantation. ASBMT POSITION STATEMENT Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:364.
- Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA. American Society of Blood and Marrow T. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2008;14(3):356-63.
- Broxmeyer HE, Cooper S, Hass DM, Hathaway JK, Stehman FB, Hangoc G. Experimental basis of cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation* 2009;44(10):627-33.
- Broxmeyer HE. Will iPS cells enhance therapeutic applicability of cord blood cells and banking? *Cell stem cell* 2010;6(1):21-4.
- Broxmeyer HE, Lee MR, Hangoc G, Cooper S, Prasain N, Kim YJ, et al. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21-23.5 year cryopreserved cord blood. *Blood* 2011. Internet http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21393480
- Brown JA, Boussioutis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clin Immunol* 2008;127(3):286-97.
- Buldini B, Zangrando A, Michielotto B, Veltroni M, Giarin E, Tosato F, et al. Identification of immunophenotypic signatures by clustering analysis in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2010;85(2):138-41.
- EGE - The European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion of the european group o ethics in science and new technologies to the european commission: Ethical aspects of umbilical cord blood banking 2004. Internet : http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis19_de.pdf
- Francese R, Fiorina P. Immunological and regenerative properties of cord blood stem cells - *Clin Immunol* 2010;136(3):309-22.
- Friedman R, Betancur M, Boissel L, Tuncer H, Cetrulo C, Klingemann H. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: Adjuvants for Human Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1477-1486.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(25):13950-4.
- Girdlestone J, Limbani VA, Cutler AJ, Navarrete CV. Efficient expansion of mesenchymal stromal cells from umbilical cord under low serum conditions. *Cytotherapy* 2009;11(6):738-48.
- Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Experimental hematology* 2008;36(6):710-5.
- Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, Cintron M, Brusko TM, Wingard JR et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009;32(11):2041-6.
- Harris DT. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br J Haematol* 2009;147:177-84.

- Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1997;126(8):600-7.
- Jenq RR, van den Brink MR. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nature reviews Cancer* 2010;10(3):213-21.
- Kaimal AJ, Smith CC, Laros RK, Jr., Caughey AB, Cheng YW. Cost-effectiveness of private umbilical cord blood banking. *Obstetrics and gynecology* 2009;114(4):848-55.
- Kim YJ, Broxmeyer HE. Immune regulatory cells in umbilical cord blood and their potential roles in transplantation tolerance. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010.
- Kim-Rouille MH, MacGregor A, Wiedemann LM, Greaves MF, Navarrete C. MLL-AF4 gene fusions in normal newborns. *Blood* 1999;93(3):1107-8.
- Kingdom of Belgium - Act on obtaining and using human body material meant for human medical applications or for scientific research purposes. *Belgian Official Gazette Act of 19 December 2008*.
- Kogler G, Radke TF, Lefort A, Sensken S, Fischer J, Sorg RV, et al. Cytokine production and hematopoiesis supporting activity of cord blood-derived unrestricted somatic stem cells. *Exp Hematol* 2005;33(5):573-83.
- Kogler G, Critser P, Trapp T, Yoder M. Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone marrow transplantation* 2009;44(10):683-97.
- Lin RZ, Dreyzin A, Aamodt K, Dudley AC, Melero-Martin JM. Functional endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood. *Cell transplantation* 2010.
- Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101(6):2137-43.
- Lu X, Proctor SJ, Dickinson AM. The effect of cryopreservation on umbilical cord blood endothelial progenitor cell differentiation. *Cell transplantation* 2008;17(12):1423-8.
- Maia AT, Tussiwand R, Cazzaniga G, Rebutta P, Colman S, Biondi A, et al. Identification of preleukemic precursors of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in cord blood. *Genes, chromosomes & cancer* 2004;40(1):38-43.
- Manca MF, Zwart I, Beo J, Palasingham R, Jen LS, Navarrete R, et al. Characterization of mesenchymal stromal cells derived from full-term umbilical cord blood. *Cytotherapy* 2008;10(1):54-68.
- Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2009;147(2):236-45.
- Nishimura H, Asahara T. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascular formation. *Exs* 2005;(94):147-54.
- Patoine B. NerveCenter: media focus on 'miracle cure' for cerebral palsy pits science vs. hype. *Annals of neurology* 2009;66(4):A9-11.
- Rebutta P. Cord blood banking and transplantation in 2010 - *Transfusion and Apheresis Science* 2010;42:253-4.
- Sullivan MJ. Banking on cord blood stem cells. *Nature reviews Cancer. Journal Article Review*. 2008;8(7):555-63.
- Reimann V, Creutzig U, Kogler G. Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(50):831-6.
- Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A, Thomas SH, Appelbaum F, Forman S. Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: An opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use. *Pediatr Blood Cancer* 2011.
- SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. (Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can*. 2005 Jul;27(7):673). *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(3):263-90.
- Sun J, Allison J, McLaughlin C, Sledge L, Waters-Pick B, Wease S, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of

autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion* 2010;50(9):1980-7.

- Uzan G. Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells. *La Revue du praticien* 2004;54(14):1515-27.
- Uzan G. Therapeutic potential of circulating endothelial cells. *Journal de la Société de biologie* 2005;199(2):107-11.
- Welte K, Foeken L, Gluckman E, Navarrete C, Cord Blood Working Group of the World Marrow Donor A. International exchange of cord blood units: the registry aspects. *Bone marrow transplantation* 2010;45(5):825-31.
- WMDA - The World Marrow Donor Association, Clinical Working Group. Minimum criteria needed for a specific donor to be available to a specific patient 2010.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:

<http://www.css-hgr.be/rss>.