



## **PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8784**

### **Sang de cordon à usage allogénique : Aspects cliniques et scientifiques ?**

*In this science-policy advisory report, the Superior Health Council issues advice on cord blood as an allogeneic source of stem cells for human clinical use*

Octobre 2012

### **1. INTRODUCTION**

A la suite de la publication de l'avis du Conseil supérieur de la Santé (CSS) sur l'usage du sang de cordon (SC) autologue (CSS 8677, 2011), la Ministre de la Santé publique a demandé au CSS de se pencher à nouveau sur le SC, cette fois sur le SC à usage allogénique. Plus précisément, la Ministre souhaite obtenir des informations supplémentaires sur son usage standard actuel et ses indications translationnelles, ainsi que sur les besoins en SC en Belgique. Enfin, elle aimerait savoir s'il est ou non opportun d'organiser des campagnes de sensibilisation sur le don de SC auprès de la population générale et/ou des groupes cibles spécifiques.

Afin de répondre aux demandes de la Ministre, 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. Celui-ci a ensuite été soumis à des experts internationaux (peer review) et finalement au groupe de travail permanent « cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » pour accord.

### **2. CONCLUSION**

Depuis leur création dans les années 90, les banques de sang de cordon (BSC) à usage allogénique ont joué un rôle de plus en plus important dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Quelque 540.885 unités immédiatement disponibles sont inventoriées dans le monde (BMDW, 22 August 2012). Entre-temps, le sang de cordon est devenu une source de CSH équivalente à d'autres types de greffons pour les enfants ou une source alternative acceptable de CSH pour les adultes. Le recours croissant à ce type de greffon depuis ces 15 dernières années confirme ce constat. Outre les greffes non apparentées, il est également possible, pour certaines indications, de réaliser des greffes intrafamiliales pour autant que des greffons de bonne qualité puissent être prélevés et conservés.

Depuis la création des premières banques de sang de cordon ombilical, les pratiques de banking et de greffe ont évolué, des normes internationales ont été élaborées et les cadres légaux ont été améliorés, ce qui a permis d'obtenir une meilleure qualité générale des greffons disponibles. D'autre part, les exigences imposées aux centres de transplantation quant à la sélection des greffons ont évolué dans le même sens au niveau international.

#### - **Utilisations standard actuelles et indications translationnelles**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un des domaines faisant l'objet des recherches cliniques les plus actives et approfondies. Ces recherches sont principalement axées sur l'amélioration de la reconstruction immunitaire et hématopoïétique après transplantation grâce à l'utilisation simultanée de deux greffons, en ayant recours à des cellules provenant d'un autre donneur ou en appliquant des méthodes d'expansion in-vitro ou tout autre moyen permettant d'améliorer la prise du greffon (cytokines, injection intra-osseuse, etc.).

En recherche préclinique dans le domaine de la médecine régénérative, le sang de cordon pourrait être utilisé comme source de cellules souches non hématopoïétiques.

#### - **Besoins en sang de cordon en Belgique**

En Belgique, 90 % des greffes non apparentées sont réalisées grâce à des greffons/donneurs étrangers. Pour les patients appartenant à certains groupes ethniques, la probabilité de trouver un donneur/un greffon compatible reste faible. En effet, la plupart des donneurs et des greffons disponibles sont d'origine caucasienne. De ce fait, le recrutement de nouvelles unités devrait se concentrer plus intensément sur des populations sous-représentées dans les inventaires de sorte que celles-ci puissent également avoir accès à des greffons compatibles.

Les stratégies de développement à moyen et à long terme des banques de sang de cordon allogénique devraient être examinées dans un cadre international et prendre en compte l'évolution des exigences de qualité. Les principales lignes stratégiques devraient être les suivantes :

- Seules les unités de qualité supérieure à contenu cellulaire élevé devraient être conservées ;
- Toutes les banques devraient mettre en place une politique visant à vérifier si les unités de sang de cordon conservées avant l'introduction des normes de qualité sont conformes aux normes actuelles (par exemple: numération cellulaire, viabilité et activité clonogénique, marqueurs de maladies infectieuses, stérilité, emballage et étiquetage) ;
- La diversité immunogénétique des unités conservées devrait être élargie ;
- Davantage de maternités devraient être accréditées comme sites de collecte.

#### - **Nécessité de mener des campagnes**

Le CSS recommande de mener des campagnes d'information à l'intention du grand public et des groupes minoritaires dès qu'un plus grand nombre de maternités seront accréditées comme sites de collecte.

## Mots clés

<b>Mots clés</b>	<b>Mesh terms*</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Stichwörter</b>
Cord blood	Fetal blood	navelstrengbloed	Sang de cordon	Nabelschnurblut
Allogeneic	Homologous transplantation	allogeen	Allogénique	allogen
Stem cells	Stem cells	Stamcellen	Cellules souches	Stammzellen
HLA	Human and histocompatibility	HLA	HLA	HLA
Tissue establishments	Tissue banks	weefselbanken	Banques de tissus	Gewebebanken
quality		Kwaliteit	Qualité	Qualität
Hematological malignancies	Hematologic neoplasms	kwaadaardige hemopathieën	Hémopathies malignes	maligne hämatologische Erkrankungen
Hematologic diseases	Hematologic diseases	Niet-kwaadaardige hemopathieën	Hémopathies non malignes	Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen
Solid tumours	Neoplasms	solide tumoren	Tumeurs solides	Neoplasmen
Translational research	Translational medical research	translationeel onderzoek	Recherche translationnelle	translationale Forschung
Transplantation	Transplantation	Transplantatie	Transplantation	Transplantation

\* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

#### Liste des abréviations utilisées

AABB	American Association of Blood Banks
AR	Arrêté royal
CMV	Cytomégalovirus
CS de SC	Cellules souches de sang de cordon
CS	Cellule souche
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSM	Cellules souches mésenchymateuses
CSPi	Cellules souches pluripotentes induites
CSS	Conseil supérieur de la Santé
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
GSC	Greffe de sang de cordon
GVHD	Graft-versus-host disease (maladie du greffon contre l'hôte)
HLA	Human Leukocyte Antigen (antigène des leucocytes humains)
HPN	hémoglobinurie paroxystique nocturne
IMCH BL	Institutions de matériel corporel humain à but lucratif
MO	Moelle osseuse
MUD	Matched unrelated donor (donneur non apparenté compatible)
Pc	Poids corporel
PTH	Parathyroid hormone (hormone parathyroïdienne)
SC	Sang de cordon
SC	Sang de cordon
TNC	Total nuclear cell count (numération des cellules nucléées)
URD	Unrelated donors (donneurs non apparentés)
USC	Unité de sang de cordon
VEB	Virus d'Epstein-Barr
WMDA	World Marrow Donor Association

## 3.1. Méthodologie

Le présent avis se fonde sur une revue de la littérature scientifique et tient compte de l'état actuel des connaissances dans ce domaine ainsi que du point de vue d'experts tant en Belgique qu'à l'étranger.

## 3.2. Élaboration

### 3.2.1 Introduction

Deux types majeurs de programmes de banking de SC sont possibles aujourd'hui, à savoir le banking allogénique et le banking autologue. En ce qui concerne le banking allogénique, il convient de distinguer en outre le stockage de dons non apparentés du stockage de dons intrafamiliaux (en cas de trouble préexistant dans la fratrie du donneur).

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 de cellules souches (CS) permettant de rechercher du SC approprié pour des patients en attente d'une greffe allogénique non apparentée.

Le banking allogénique intrafamilial ou dirigé de SC comprend la collecte, le traitement et le stockage du SC d'un frère ou d'une sœur d'un patient atteint d'une pathologie susceptible d'être soignée 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 SC (USC), le cas échéant.

Dans la plupart des pays européens, ces deux types de banking allogénique sont assurés par des établissements publics financés par des moyens publics. En revanche, le banking ou le stockage de SC autologue ou intrafamilial dirigé sans indication médicale préexistante au sein d'une famille est principalement effectué par des institutions de matériel corporel humain à but lucratif (IMCH BL). Le présent avis ne se penchera pas sur la problématique du banking autologue, qui a déjà fait l'objet d'un précédent avis du CSS (CSS 8677, 2011).

A l'heure actuelle, plus de 500.000 unités de SC allogénique sont disponibles dans le monde. Cet inventaire est hétérogène en ce qui concerne la qualité des unités stockées. En effet, un certain nombre d'unités ont été stockées avant la mise en place de standards de qualité internationaux (par exemple FACT-NetCord, American Association of Blood Banks (AABB)) (Querol et al., 2009). En outre, une trentaine de banques de SC seulement (dont 4 en Belgique) ont reçu une accréditation Fact-Netcord depuis lors ([www.BMDW.org](http://www.BMDW.org); [www.factwebsite.org](http://www.factwebsite.org), 2010 report World Marrow Donor Association (WMDA)).

### 3.2.2 Spécificités

L'utilisation de SC non apparenté et de CS adultes non apparentées mène à des résultats globalement similaires et chaque source de CS présente des avantages et des inconvénients (Zhang et al., 2012).

Avantages du SC par rapport aux autres sources de CS:

- Processus de recherche plus rapide ;
- Disponibilité rapide et accès aisé avant conditionnement du patient (pas de désistement de la part du donneur potentiel);
- Exigences moins strictes quant à l'appariement HLA ;
- Probabilité de trouver un donneur approprié comparable (appariement HLA 4/6 : 70% au niveau mondial), surtout pour les minorités ethniques ;
- Greffe facile à reporter ;
- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) de moindre gravité ;
- Risque de contamination par des pathogènes viraux tels que le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (VEB) moins élevé ;

- Aucun risque pour le donneur (procédure non invasive - pas besoin d'effectuer une collecte de CS de la MO ou du sang périphérique chez un donneur) ;
- Les caractéristiques du greffon sont bien définies au moment de la collecte/ du stockage, ce qui permet une meilleure sélection des unités.

#### Facteurs limitants du SC par rapport aux autres sources de CS :

- Dose cellulaire limitée ;
- Prise du greffon retardée pour les neutrophiles et les plaquettes ;
- Reconstitution immunitaire retardée ;
- Pour les patients issus de certaines minorités ethniques, la base de données disponible ne permet pas toujours de trouver un don présentant un appariement et une dose cellulaire adéquats ;
- Nécessite une congélation, un entreposage et une décongélation ;
- Impossible de procéder à des collectes supplémentaires auprès du donneur (lymphocytes ou autres greffons).

### **3.2.3 Indications**

#### **3.2.3.1 Pédiatrie**

Les indications reconnues par le European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) pour les greffes de CSH, y compris le sang de cordon, sont les suivantes :

- pathologies non malignes :
  - déficits immunitaires ;
  - troubles héréditaires de l'hématopoïèse ;
  - maladies métaboliques ;
  - anémies aplasiques.
- pathologies malignes :
  - hématologiques : leucémies aiguës et chroniques, lymphomes, myélodysplasies ;
  - tumeurs solides : neuroblastomes (Ljungman et al., 2010).

Le détail de ces pathologies figure dans les travaux de Ljungman (Ljungman et al., 2010). Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les indications peuvent changer au fil du temps.

Dans un cadre familial, si du SC est disponible il sera toujours utilisé en premier choix s'il répond aux critères de compatibilité et de qualité. Il est donc important de mettre en place des structures permettant d'identifier les familles à risque et d'offrir les conditions optimales de collecte, de contrôle de qualité et de stockage de SC potentiellement éligible. Les indications et l'utilisation de ce type de greffe sont actuellement à la hausse (voir chapitre sur les stratégies).

Dans la recherche de donneurs non apparentés, l'éligibilité du SC (situation) est considérée équivalente à celle des autres sources de greffons de CSH.

#### **3.2.3.2 Adultes**

Les indications reconnues par l'EBMT pour les greffes de CSH sont les suivantes :

- pathologies malignes :
  - troubles hématologiques ;
  - leucémies ;
  - lymphomes ;
  - myélodysplasies ;
  - myélomes ;
  - myélofibrose.

- Pathologies non malignes :
  - anémie aplasique;
  - hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (Ljungman et al., 2010).

Le détail de ces pathologies figure dans les travaux de Ljungman (Ljungman et al., 2010). Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les indications peuvent évoluer au fil du temps.

Les greffons de SC allogénique non apparenté sont considérés comme une source alternative de CS chez les adultes. Ce type de greffe n'est envisagé que lorsqu'aucun donneur non apparenté HLA-compatible (donneur MUD) ne peut être trouvé. Toutefois, dans ce cas, il est possible d'avoir recours à d'autres sources de greffons, tels que les donneurs apparentés haplo-identiques ou donneurs non apparentés "mismatch" (c.à.d. présentant un défaut d'appariement). Des études prospectives sont en cours pour aborder cette question (Ballen et al., 2011).

L'obstacle rencontré chez les patients adultes est la quantité insuffisante de cellules dans la plupart des USC (cellules nucléées / kg p.c. du patient receveur) pour une issue favorable de la greffe. Par conséquent, la double greffe de SC est de plus en plus utilisée car elle contourne le problème de la numération cellulaire limitée.

Dès lors, le recours à des greffons de SC à usage familial reste peu fréquent chez l'adulte pour les raisons évoquées ci-dessus.

### **3.2.4 Qualité et sélection des USC**

#### **3.2.4.1. Qualité des USC**

Les USC doivent répondre aux normes de qualité d'application et à la réglementation nationale (Loi du 19 décembre 2008, les arrêtés royaux (AR) du 28 septembre 2009, AR du 7 novembre 2011), de même qu'aux normes internationales Fact-Netcord conformément à l'exigence de l'action 17 du plan cancer. Pour les unités stockées antérieurement à l'entrée en vigueur des normes et de la législation, les critères actuels devraient être appliqués pour les opérations liées à leur délivrance et distribution.

#### **3.2.4.2. Sélection d'un greffon**

Chaque cas est analysé individuellement.

La stratégie expliquée ci-dessous s'applique pour une greffe d'une seule USC chez des patients pédiatriques. Il est plus difficile de satisfaire à ces critères pour des patients adultes.

La sélection d'un greffon se base de préférence sur la compatibilité (typage HLA) et la richesse cellulaire (Total nuclear cell count (TNC), numération des cellules CD34+ globale, et, pour certains auteurs, CFU ).

Les exigences de compatibilité pourraient être plus strictes pour les pathologies non malignes (risque de GVHD, survie et prise du greffon). Les différences au niveau des HLA sont partiellement compensées si on utilise des USC riches en cellules.

Cependant les études en cours semblent indiquer que des stratégies visant à obtenir un meilleur appariement donneur-receveur pourraient permettre d'améliorer encore les résultats des greffes (HLA-C, HLA-DQB1).

Les stratégies sont reprises dans les tableaux ci-dessous ainsi que dans l'article en question (Barker, 2011).

**Tableau 1 : Appariement HLA et dose cellulaire (greffe unique de SC) recommandés pour les pathologies malignes (Rocha & Gluckman, 2009)**

Appariement HLA	TNC recommandé	CD34+ recommandé	défaut d'appariement HLA (MM*)
<b>6/6</b>	2,5 à 3,0 x 10 <sup>7</sup> / kg	1,2 à 1,7 x 10 <sup>5</sup> / kg	-
<b>5/6</b>	2,5 à 3,0 x 10 <sup>7</sup> / kg	1,2 à 1,7 x 10 <sup>5</sup> / kg	MM* HLA-A ou HLA-B préférable à la MM* DRB1
<b>4/6</b>	3,5 x 10 <sup>7</sup> / kg	1,7 x 10 <sup>5</sup> / kg	MM* HLA-A ou HLA-B préférable à la MM* DRB1
<b>3/6</b>	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

\*MM = Mismatch (défaut d'appariement)

**Tableau 2 : Appariement HLA et dose cellulaire (greffe unique de SC) recommandés pour les pathologies non malignes (Rocha & Gluckman, 2009)**

Appariement HLA	TNC recommandé	CD34+ recommandé	défaut d'appariement HLA
<b>6/6</b>	2,5 à 3,0 x 10 <sup>7</sup> / kg	1,2 à 1,7 x 10 <sup>5</sup> / kg	-
<b>5/6</b>	2,5 à 3,0 x 10 <sup>7</sup> / kg	1,2 à 1,7 x 10 <sup>5</sup> / kg	Éviter MM DRB1
<b>4/6</b>	4,0 à 5,0 x 10 <sup>7</sup> / kg	2,0 à 2,5 x 10 <sup>5</sup> / kg	Éviter MM DRB1
<b>3/6</b>	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

La compatibilité HLA est plus importante chez les patients atteints de pathologies non malignes que chez ceux souffrant de pathologies malignes (Rocha & Locatelli, 2008).

De manière générale :

- 1) Si les critères pour une greffe unique de SC décrits ci-dessus ne sont pas remplis, il convient d'envisager une double greffe de SC (ces unités de SC devraient présenter un appariement HLA d'au moins 4/6 entre eux ainsi que par rapport au patient. TNC minimum: 2 x 10<sup>7</sup>/kg pour chaque USC) (Avery et al., 2011).
- 2) Ces valeurs s'appliquent aux USC avant ou au moment de la congélation. La perte cellulaire acceptable maximale après décongélation est de 25%.

L'algorithme de recherche pour les USC comprend les étapes suivantes (Barker, 2011) :

- effectuer une recherche dans les listings des registres de donneurs : analyser le compte rendu de la recherche de SC afin de trouver des USC présentant un appariement HLA de l'ordre de 4-6/6 et une TNC ≥ 2,0 x 10<sup>7</sup>/kg;
- examiner les informations et les banques d'origine de chaque USC;
- classer les USC en fonction de leur niveau d'appariement pour les antigènes HLA-A, -B et allèle HLA – DRB1. Pour chaque niveau d'appariement, il convient de classer les unités en partant de celles présentant la TNC la plus élevée jusqu'à celles dont la TNC est la plus faible:
  - premier choix : appariement HLA 6/6, sélectionner les unités présentant la TNC la plus élevée ;
  - second choix : appariement HLA 5/6, sélectionner les unités présentant la TNC la plus élevée ;
  - troisième choix : appariement HLA 4/6, sélectionner les unités présentant la TNC la plus élevée.



- opérer la sélection finale et planifier la livraison de l'USC.

#### Autres critères à prendre en compte

Si plusieurs USC disponibles remplissent les critères ci-dessus, il convient sans doute de prendre en compte les critères suivants également :

- statut CMV du patient/statut CMV de la mère du donneur de l'USC ;
- compatibilité ABO ;
- USC issue d'une BSC agréée ;
- typage HLA au niveau allélique de HLA-A et HLA-B.

### **3.2.5. Recherche translationnelle**

A l'heure actuelle, de nombreuses recherches translationnelles sont effectuées dans le but d'élargir davantage encore le champ d'application des greffes de SC.

Le défi principal dans le domaine des greffes de CSH issues de SC allogénique consiste à surmonter le risque de retard à la prise du greffon (associé à une récupération immunologique lente et souvent incomplète) et d' "échec de la prise du greffon" (*graft failure*). Ces problèmes concernent surtout les patients adultes étant donné que le nombre de CS contenues dans le greffon est souvent insuffisant. Par conséquent, les moyens utilisés pour tenter d'augmenter le nombre de CS pour la greffe sont l'expansion in-vitro ou l'utilisation simultanée de 2 greffons de SC provenant de 2 donateurs différents. D'autre part, des stratégies visant à améliorer la prise et la croissance des CS dans la MO sont également en cours d'évaluation. Une description détaillée des domaines de recherche actuels, tels que l'expansion in-vitro, l'utilisation de 2 USC, la greffe simultanée de cellules souches mésenchymateuses (CSM) et de CSH, les injections intra-osseuses, ainsi que d'autres progrès récents figure à l'annexe I du présent avis.

S'il ressort des recherches actuelles ainsi que des essais cliniques en cours que l'application d'une ou de plusieurs des stratégies expérimentales reprises à l'annexe I peut permettre d'obtenir un rétablissement rapide et durable sur le plan hématologique et immunologique après une greffe de CS du SC (sans risque accru de rechute), il existe une possibilité réelle que le nombre de patients entrant en ligne de compte pour une greffe de CS de SC allogénique augmentera, ce qui signifie que les banques publiques de SC devront à leur tour faire face à une demande accrue.

De plus, l'utilisation de SC comme source de cellules non hématologiques dans le cadre de diverses applications thérapeutiques dans la médecine régénérative et l'immunothérapie suscite beaucoup d'intérêt.

### **3.2.6. Stratégies/qualité**

#### **3.2.6.1. Banques allogéniques non apparentées**

Pour un certain nombre de patients en attente de greffe, aucun donneur HLA compatible, qu'il soit ou non apparenté, ne sera disponible dans les délais voulus (en fonction du type de maladie et de son statut clinique). Dans ces cas, une solution alternative doit être choisie telle que la sélection d'un donneur avec défaut d'appariement partiel, la greffe de SC et/ou la greffe haplo-identique.

La place des banques de SC dans ce contexte ne peut s'envisager que dans une perspective internationale (en Belgique, 90 % des greffes non apparentées s'effectuent avec un greffon/donneur étranger).

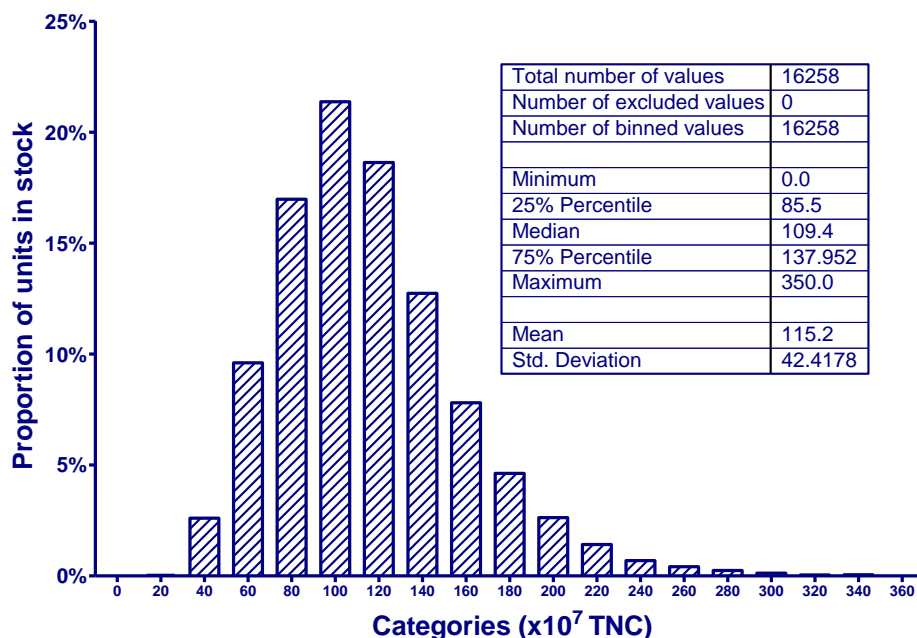
Pour des patients issus de certains groupes ethniques, la probabilité de trouver un donneur/un greffon compatible reste faible. En effet, la majorité des donateurs et greffons disponibles sont d'origine caucasienne. Par conséquent, le recrutement de nouvelles unités devrait s'orienter davantage vers des populations sous-représentées dans les inventaires afin que celles-ci puissent également avoir accès à des greffons compatibles.

A l'avenir, les axes stratégiques de développement des BSC devraient s'orienter comme suit :

**Qualité : Seules les unités de qualité supérieure à TNC élevée devraient être conservées.**

La figure ci-dessous fournit un aperçu des TNC dans les USC stockées dans les BSC belges.

### Cryopreserved TNC in CB inventory All Belgian Banks



Toutes les banques devraient mettre en place **une politique visant à vérifier si les USC stockées avant l'introduction des normes de qualité sont conformes aux normes actuelles** (c.-à-d. numération cellulaire, viabilité et activité clonogénique, marqueurs de maladies infectieuses, stérilité, emballage et étiquetage).

**Diversité:** En ce qui concerne la collecte de nouvelles unités, il convient de mettre davantage l'accent sur les minorités ethniques, par exemple en se concentrant sur les infrastructures de collecte<sup>1</sup> connues pour leur taux élevés de naissances parmi la population allochtone et en désignant des infirmières ou des sage-femmes comme médiateurs interculturels qui tenteront de convaincre ces mères de faire don de leur sang de cordon et les conseilleront une fois qu'elles auront pris cette décision. Néanmoins, l'expérience faite à la BSC de Londres a démontré que les USC des minorités ethniques risquent de ne pas satisfaire aux critères actuels relatifs aux valeurs seuils pour les TNC, et donc que ces unités ne pourront pas être utilisées pour des patients même si elles ont été conservées dans la banque (Navarrete & Contreras, 2009).

**Nécessité d'inclure davantage d'infrastructures de collecte agréées (normes NetCord):** A l'heure actuelle, les infrastructures de collecte qui collaborent avec les banques de SC assurent le recrutement des donneuses et la collecte du sang de cordon. Il s'agit de travail bénévole pour lequel aucune compensation financière n'est accordée alors qu'au cours des 10 dernières années, la nécessité de rester conforme aux exigences réglementaires et légales s'est traduite par une charge de travail accrue. Les infrastructures de collecte requièrent davantage de personnel spécifiquement chargé de

<sup>1</sup> c.-à-d. maternités pratiquant la collecte de SC.

cette tâche. Une telle mesure signifierait que davantage de mères auraient accès au don de SC.

### **Campagnes de sensibilisation visant la population générale ET les minorités ethniques.**

#### Implications financières

Bien qu'il convienne d'envisager les stratégies décrites ci-dessus, certaines implications financières doivent elles-aussi être prises en compte :

1. augmentation de la charge de travail globale dans les maternités pratiquant la collecte de SC ;
2. nécessité d'améliorer la formation du personnel des maternités et d'augmenter les effectifs chargés de la collecte du SC ;
3. davantage d'investissements dans les équipements et consommables ;
4. hausse des frais de transport ;
5. charge de travail accrue au niveau de la banque.

L'élargissement du pool de recrutement de donneuses actuel et du nombre d'infrastructures de collecte impliquées ne peut être envisagé sans soutien financier structurel.

#### *3.2.6.2. Banking allogénique intrafamilial ou dirigé*

##### Information du personnel médical et paramédical

Le SC pourrait être prélevé dans n'importe quelle maternité à des fins de banking intrafamilial et il est vraisemblable que cette pratique ait lieu dans des maternités qui ne sont pas reliées à une BSC. C'est pourquoi il convient de sensibiliser davantage le personnel par le biais de formations adéquates.

##### Information des familles

Les familles à risque doivent être correctement identifiées par les médecins concernés. Ensuite, celles-ci doivent recevoir des informations appropriées et être dirigées vers une maternité qui dispose des capacités de collecte requises et qui coopère avec une BSC en mesure d'organiser la collecte et le stockage d'un greffon de qualité.

Une évaluation périodique de la validité de l'indication devrait être réalisée au sein de la banque en concertation avec la famille et le médecin prescripteur. Si cette indication n'est plus valable, l'unité devrait être détruite avec l'accord de la maman et du médecin prescripteur.

#### 4. REFERENCES

- AABB - American Association of Blood Banks AABB. Internet: <http://www.aatb.org/>
- Avery S, Shi W, Lubin M, Gonzales AM, Heller G, Castro-Malaspina H, et al. Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood* 2011;117(12):3277-85.
- Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, Yeap BY, Fisher DC, McDermott K, et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(7):838-43.
- Ballen KK, Koreth J, Chen YB, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood* 2012;119(9):1972-80.
- Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105(3):1343-7.
- Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011;117(8):2332-9.
- Bieback K, Kern S, Kluter H, Eichler H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004;22(4):625-34.
- BMDW - Bone Marrow Donors Worldwide. Annual Report 2010. Internet: [http://www.bmdw.org/uploads/media/BMDW2010\\_01.pdf](http://www.bmdw.org/uploads/media/BMDW2010_01.pdf)
- 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- to 23.5-year cryopreserved cord blood. *Blood* 2011;117(18):4773-7.
- Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, McKenna D, Chong SY, et al. Intra-BM injection to enhance engraftment after myeloablative umbilical cord blood transplantation with two partially HLA-matched units. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(12):935-40.
- Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425(6960):841-6.
- Delaney C, Ratajczak MZ, Laughlin MJ. Strategies to enhance umbilical cord blood stem cell engraftment in adult patients. *Expert Rev Hematol* 2010;3(3):273-83.
- Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL, Bernstein ID. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 2010;16(2):232-6.
- EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Internet: [www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)
- Fact-Netcord. Internet: <http://www.netcord.org/> [http://stem-health.eu/docs/fact\\_netcord.pdf](http://stem-health.eu/docs/fact_netcord.pdf)
- Frassoni F. Intra-bone route of administration offers new perspectives for safer transplantation of hematopoietic stem cells. *Cytotherapy* 2010;12(1):5-6.
- Foundation for the accreditation of cellular therapy. Internet: [www.factwebsite.org](http://www.factwebsite.org)
- Glimm H, Oh IH, Eaves CJ. Human hematopoietic stem cells stimulated to proliferate in vitro lose engraftment potential during their S/G(2)/M transit and do not reenter G(0). *Blood* 2000;96(13):4185-93.
- Gonzalo-Daganzo R, Regidor C, Martin-Donaire T, Rico MA, Bautista G, Krsnik I, et al. Results of a pilot study on the use of third-party donor mesenchymal stromal cells in cord blood transplantation in adults. *Cytotherapy* 2009;11(3):278-88.
- Hofmeister CC, Zhang J, Knight KL, Le P, Stiff PJ. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells for transplantation: growing knowledge from the hematopoietic niche. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(1):11-23.
- Kingdom of Belgium. Law of 19 December, 2008 - Law relating to getting and to use of human bodily equipment intended for human medical applications or for aims of scientific research. *BM of December 30th, 2008*, p. 68774-87. Bottom of Form
- Kingdom of Belgium. Royal Decree September 28th, 2009 setting standards of quality and safety for donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and

distribution of Human body material (HBD), which the banks of HBD, intermediate structures of HBD and establishments of production have to answer. BM of October 23rd, 2009, p. 69409.

- Kingdom of Belgium. Royal Decree of November 07th 2011 setting conditions which the banks of Human body material and intermediate structures have to answer for the procurement and the storage of cord blood. BM of December 07th, 2011, p. 71996.
- Kogler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Muschen M, Feldhahn N, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 2004;200(2):123-35.
- Liu H, Rich ES, Godley L, Odenike O, Joseph L, Marino S, Kline J, Nguyen V, Cunningham J, Larson RA, del Cerro P, Schroeder L, Pape L, Stock W, Wickrema A, Artz AS, Van Besien K. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD and durable remissions. *Blood* 2011; 118 (24): 6438-45.
- Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219-34.
- McGuckin CP, Forraz N, Baradez MO, Navran S, Zhao J, Urban R, et al. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell Prolif* 2005;38(4):245-55.
- Macmillan ML, Blazar BR, DeFor TE, Wagner JE. Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(6):447-54.
- McNiece I, Jones R, Bearman SI, Cagnoni P, Nieto Y, Franklin W, et al. Ex vivo expanded peripheral blood progenitor cells provide rapid neutrophil recovery after high-dose chemotherapy in patients with breast cancer. *Blood* 2000;96(9):3001-7.
- McNiece I, Harrington J, Turney J, Kellner J, Shpall EJ. Ex vivo expansion of cord blood mononuclear cells on mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2004;6(4):311-7.
- Navarrete C and Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol.* 2009;147(2):236-45
- Querol S, Rubinstein P, Marsh SG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: 'providing cord blood banking for a nation'. *Br J Haematol* 2009;147(2):227-35.
- Ramirez M, Segovia JC, Benet I, Arbona C, Guenechea G, Blaya C, et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood (UCB) CD34(+) cells alters the expression and function of alpha 4 beta 1 and alpha 5 beta 1 integrins. *Br J Haematol* 2001;115(1):213-21.
- Ratajczak MZ, Reza R, Wysoczynski M, Kucia M, Baran JT, Allendorf DJ, et al. Transplantation studies in C3-deficient animals reveal a novel role of the third complement component (C3) in engraftment of bone marrow cells. *Leukemia* 2004;18(9):1482-90.
- Robinson SN, Simmons PJ, Yang H, Alousi AM, Marcos de Lima J, Shpall EJ. Mesenchymal stem cells in ex vivo cord blood expansion. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24(1):83-92.
- Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):207-14.
- Rocha V, Gluckman E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol* 2009;147(2):262-74.
- SHC – Superior Health Council. Autologous cord blood use. Brussels: SHC; 2011. Advisory report N° 8677.
- Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(7):368-76.
- Stanevsky A, Shimoni A, Yerushalmi R, Nagler A. Cord blood stem cells for hematopoietic transplantation. *Stem Cell Rev* 2011;7(2):425-33.

- van de Ven C, Ishizawa L, Law P, Cairo MS. IL-11 in combination with SLF and G-CSF or GM-CSF significantly increases expansion of isolated CD34+ cell population from cord blood vs. adult bone marrow. *Exp Hematol* 1995;23(12):1289-95.
- Verneris MR, Brunstein CG, DeFor T, Barker J, Weisdorf DJ, Blazar BR, et al. Risk of relapse after umbilical cord blood transplantation in patients with acute leukemia: marked reduction in recipients of two units. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005;106:305.
- WMDA - World Marrow Donor Association. rapport 2010. Internet: <http://www.worldmarrow.org/>
- Zhang H, Chen J, Que W. A Meta-Analysis of Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation versus Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1164-73.

## 5. ANNEXE

Annexe 1 : Recherche translationnelle

## 6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel au groupe de travail**. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BAUDOUX Etienne*	médecine, thérapie cellulaire	ULG
BEGUIN Yves	Hématologie	ULG
BENOIT Yves	Hémato-oncologie pédiatrique	UGent
BILLIET JOHAN	Hématologie	AZ Brugge
DELFORGE Alain*	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
DEVOS Timothy	Hématologie	KULeuven
LATINNE Dominique*	Biologie hématologique	UCL
NOENS Lucien	Hématologie	UZ Gent
SELLESLAG Dominik	Médecine interne, hématologie	AZ Brugge
VAN RIET Ivan	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel
VANDEKERCKHOVE Bart	Biologie clinique, thérapie cellulaire	UGent
VERMYLEN Christiane	Pédiatrie	UCL
ZACHEE Pierre	Hématologie	ZNA Antwerpen

Les personnes suivantes ont relu l'avis (peer review):

FAUCHER Catherine	Hématologie	Agence de la biomédecine ; Paoli Calmettes, Marseille - France
GLUCKMAN Eliane	Hématologie	Eurocord Paris France
NAVARRETE Cristina	Immunologie, transplantation	NHS Cord blood bank, British bone marrow registry, NHSBT, UK

biologie clinique, thérapie cellulaire

Le groupe de travail a été présidé par Etienne BAUDOUX, le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Les experts suivants ont participé à la lecture et l'approbation de l'avis:

BEELE Hilde*	Médecine, dermatologie	UZ Gent
DE SUTTER Petra*	Médecine reproductive	UZ Gent
DELLOYE Christian*	Médecine, chirurgie orthopédique	UCL
GUNS Johan*	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
PIRNAY Jean-Paul*	Sciences médicales	LabMCT HCB-KA
VAN DEN ABBEEL Etienne	Médecine reproductive, embryologie	UZ Gent
VAN GEYT Caroline*	Sciences médico-sociales	UZ Gent
VANDERKELEN Alain*	Médecine, chirurgie générale	HMRA
VANSTEENBRUGGE Anne	Médecine reproductive, embryologie	CHR Namur
VERBEKEN Gilbert*	Biologie, QA/QC/RA	LabMCT HCB-KA

L'administration a été représentée par :

BONTEZ Walter	coordination	Sang,	Cellules,	Tissus	et	AFMPS
	Organes					
VANTHUYNE Kimberly	coordination	Sang,	Cellules,	Tissus	et	AFMPS
	Organes					

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE, le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

## I. SC allogénique pour la greffe de CS hématologiques

- Expansion in-vitro

De nombreuses équipes de chercheurs ont effectué des tentatives d'expansion des CSH in-vitro en utilisant des cultures d'expansion avec différentes combinaisons de facteurs de croissance hématopoïétique (y compris G-CSF, SCF, flt-3 et TPO). Les essais pré-cliniques ont d'abord indiqué que l'expansion in-vitro était plus efficace pour les CS du SC que pour les CSH de la MO (van de Ven et al., 1995). Certains essais cliniques ont montré que les CS du SC ayant subi une telle expansion n'engendrent aucun effet néfaste chez les patients qui les ont reçus. Toutefois, il s'est avéré que cette stratégie ne permet pas toujours l'expansion de CS primitives avec la capacité d'assurer l'hématopoïèse à long terme (Shpall et al., 2002; McNiece et al., 2000). De plus, on a également constaté que l'expansion de CSH in-vitro avec des cytokines peut causer des anomalies dans la régulation du cycle cellulaire et est également susceptible de diminuer leur capacité à migrer dans des sites où elles sont nécessaires (le "homing") (Glimm et al., 2000; Ramirez et al., 2001). Des études pré-cliniques sont en cours sur l'expansion des CSH suite à l'activation de nouveaux mécanismes de transduction du signal tels que Notch-1, Wnt/Bcatenin, le récepteur Tyrosine Kinase Tie2 ou sur la base des facteurs de transcription Bmi-1 et des gènes homéotiques HoxB (Hofmeister et al., 2007). Entre-temps, les premiers résultats cliniques obtenus avec des CSH ayant subi une expansion in-vitro sur la base de Notch ligand  $\delta 1$  et de cytokines sont très prometteurs et devraient faire l'objet de tests à une plus grande échelle (Delaney et al., 2010). Enfin, il a également été démontré que l'expansion in-vitro des CS du SC peut être fructueuse grâce à une culture simultanée avec des CSM issues de MO de URD (McNiece et al., 2004; Robinson et al., 2011). Différents essais cliniques ont récemment été mis en place suite à ce constat (Robinson et al., 2011).

- Utilisation de 2 unités de SC

Depuis quelques années, la recherche tente de déterminer si la greffe simultanée de deux USC HLA-identiques (provenant de deux donneurs différents) chez le même patient (adulte) peut réduire le risque d'échec de la prise du greffon ("graft failure") ou de récupération hématologique retardée/incomplète après la greffe. Les premières études cliniques indiquent d'ores et déjà que cela réduit en effet le risque d'échec de la prise du greffon (même si le risque de GVHD est quant à lui accru) et qu'en outre une diminution significative des taux de rechute est constatée chez les patients atteints de leucémie aigüe en particulier (Barker et al., 2005; Verneris et al., 2005). Le taux de survie global est comparable à celui obtenu grâce à la greffe d'une seule unité. Aucune réponse univoque ne pouvant être apportée à la question de savoir si la greffe d'une seule USC est plus efficace que le recours à deux unités, cette procédure fait actuellement l'objet d'essais plus approfondis en phase II-III. On suppose que, dans un premier temps, les deux unités contribuent à accélérer la production de globules blancs, mais singulièrement, ce n'est en fin de compte qu'une seule de ces deux USC qui assure la régulation de l'hématopoïèse. C'est pourquoi des recherches sont également en cours dans le but d'identifier les facteurs qui déterminent lequel des deux greffons de SC restera finalement fonctionnel (Stanevsky et al., 2011).

- Double greffe de CSM et de CSH

Les CSM constituent la base du micro environnement stromal dans lequel s'opère l'hématopoïèse normale. Elles sont capables de produire elles-mêmes des facteurs de croissance hématopoïétique. Par conséquent, plusieurs essais ont été initiés afin de vérifier si le rétablissement hématologique à l'issue d'une greffe de SC peut être accéléré en administrant simultanément des CSM provenant de donneurs apparentés (Macmillan et al., 2009) ou non apparentés (Gonzalo-Daganzo et al., 2009). Jusqu'à présent, aucune différence significative n'a pu être démontrée par rapport à la vitesse de rétablissement suite à une transfusion classique de SC, mais aucune étude randomisée n'a été publiée à l'heure actuelle. Des recherches seraient également nécessaires sur l'impact de différents facteurs tels que la dose de CSM, la façon de les injecter, le type de CSM, de même que l'effet sur les rechutes.



- Greffe haplo-identique de sang de cordon

La greffe simultanée de sang de cordon (SC) non apparenté et de cellules souches CD34(+) provenant d'un parent haplo-identique semble mener rapidement à une prise de greffe fiable de neutrophiles et de plaquettes après un conditionnement d'intensité réduite. La prise précoce du greffon haplo-identique est remplacée par une prise durable du greffon de SC. Cela a permis d'obtenir les effets constatés suivants: faible incidence de GVHD aiguë et chronique, faible incidence des infections opportunistes tardives, diminution des besoins de transfusion et séjours à l'hôpital raccourcis. Afin de confirmer cette hypothèse, il sera nécessaire d'effectuer une étude prospective comparant les doubles greffes de SC avec la greffe de SC haplo-identique (Liu et al., Blood 2011).

- Injection intra-osseuse

Injecter les CS du SC directement dans les os du patient présente l'avantage qu'aucune CS ne sera perdue dans la circulation sanguine, comme c'est le cas des injections intraveineuses. Dans un essai clinique récent, il s'est avéré que cette stratégie permettait d'obtenir un rétablissement plus rapide de la production de plaquettes (Frassoni, 2010). Toutefois, un second essai a fourni des résultats contradictoires (Brunstein et al., 2009). Dès lors, davantage de recherches sont nécessaires dans ce domaine également.

- Autres évolutions récentes

Les ostéoblastes représentent une population cellulaire importante dans le micro-environnement dans lequel s'opère l'hématopoïèse normale. On a constaté dans un modèle murin que le nombre d'ostéoblastes et de CSH augmente in vivo suite à un traitement par l'hormone parathyroïdienne (PTH) (Calvi et al., 2003). La cinétique de la récupération hématopoïétique au cours du traitement PTH à l'issue de la greffe de SC fait actuellement l'objet d'un essai en phase II (Ballen et al., 2007).

Enfin, des tests sont également en cours sur certaines autres molécules qui affectent l'interaction CXCR4-SDF-1 et sont de ce fait susceptibles de stimuler la capacité des CS du SC à migrer dans la MO. A l'heure actuelle, des modèles pré-cliniques tentent de déterminer dans quelle mesure un traitement préliminaire des CS du SC avec la protéine du complément a-3a (par le biais de la régulation positive de CXCR4 sur les CS) peut accélérer la croissance du greffon (Ratajczak et al., 2004). De plus, des recherches sont également en cours pour déterminer si l'inhibition de CD26/DPPIV (enzyme des CS du SC qui décompose le SDF-1) peut améliorer la migration et la croissance des CS du SC après la greffe (Delaney et al., 2010).

S'il ressort des recherches actuelles ainsi que des essais cliniques en cours que l'application d'une ou de plusieurs stratégies expérimentales reprises ci-dessus peut permettre d'obtenir une récupération rapide et durable sur le plan hématologique et immunologique grâce à une greffe de CS du SC (sans risque accru de rechute), il existe une possibilité réelle que le nombre de patients entrant en ligne de compte pour une greffe allogénique de CS du SC augmentera, ce qui signifie que les banques publiques de SC devront à leur tour faire face à une demande accrue.

## **II. Le SC allogénique comme source de cellules souches non hématopoïétiques**

Plusieurs études récentes ont démontré que, outre les CSH, le SC contient non seulement d'autres CS multipotentes capables de se différencier en CSM (différentiation en types cellulaires mésodermiques tels que des adipocytes, du cartilage et des os) mais également des CS plus immatures capables de se différencier en types cellulaires d'un des trois feuilletts embryonnaires (endoderme, ectoderme et mésoderme) (Bieback et al., 2004; Kogler et al., 2004). Divers constats (pré-cliniques) in-vitro et in vivo ont abouti à des spéculations selon lesquelles ces CS peuvent être utilisées dans la régénération tissulaire pour traiter différentes affections congénitales ou acquises ou des dommages tissulaires aigus. L'avis du CSS sur la conservation de SC autologue proposait un aperçu des applications thérapeutiques éventuelles des CS pluripotentes du SC dans le domaine de la médecine régénérative. A l'heure actuelle, on

ignore dans quelle mesure l'utilisation de CS issues de SC allogénique offre un avantage supplémentaire par rapport aux CS multipotentes provenant d'autres tissus (MO, tissus adipeux, sang périphérique) ou dérivées chez les patients eux-mêmes (utilisation autologue).

Le SC semble également être une source de différentes cellules immunocompétentes, telles que les lymphocytes T, les cellules T régulatrices, les lymphocytes NK et les cellules dendritiques (McGuckin et al., 2005). Par conséquent, des recherches sont également en cours pour déterminer le potentiel thérapeutique spécifique de ces cellules ainsi que les avantages supplémentaires éventuels qu'elles confèrent par rapport aux cellules immunocompétentes issues du sang périphérique ou de la MO. On a récemment découvert que des cellules souches pluripotentes induites (CSPi) peuvent également être dérivées avec succès du SC, même à partir d'échantillons qui ont été cryoconservés pendant plus de 20 ans (Broxmeyer et al., 2011). Toutefois, des recherches approfondies supplémentaires sont nécessaires en ce qui concerne les applications cliniques potentielles des CSPi ainsi que les risques impliqués.

Il est dès lors nécessaire de fournir davantage de résultats scientifiques et de constats cliniques étayant l'importance des banques de SC publiques pour les applications cliniques autres que les greffes de CSH.

## 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](http://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 envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).