

Avis d'Experts No 24 (remplace l' avis d'Experts 10)

Commission Contrôle de qualité
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Don du sang de cordon: faits relevant

C. Troeger, S. Meyer-Monard, A. Tichelli, T. Bart, D. Surbek, A. Wagner, W. Holzgreve

Résumé: La transplantation de cellules souches hématopoïétiques du sang de cordon est dorénavant devenue routine clinique grâce aux bons résultats. Le volume réduit du sang résiduel du cordon ombilical et du placenta respectivement le nombre réduit de cellules contenues ont posé un problème dans le passé. Entre-temps les recherches actuelles ont pour but de pallier à ce désavantage, p.ex. en utilisant plusieurs greffes ou par expansion cellulaire ex-vivo. Les transplantations de cellules souches autologues sont rarement indiquées contrairement aux transplantations allogéniques. Une utilisation de cellules souches autologues avec un but de régénération est encore du domaine de la recherche à nos jours.

Après que le cordon ombilical a été coupé, le sang du cordon contient suffisamment de **cellules souches hématopoïétiques** pour assurer une greffe chez les enfants et avec quelques restrictions chez l'adulte. Depuis l'introduction des transplantations de cellules souches il y a eu plus de 6000 greffes non-familiales pour une multitude d'indications (p.ex. leucémies, hémoglobinopathies et déficits immunitaires) Les chances de survie dans ces cas sont comparables à celles observées lors d'une greffe de moëlle osseuse (40 à 80% selon l'indication), en cas de greffe allogénique de sang du cordon il y a même une chance de survie de 75 à 90%.

Les avantages du sang du cordon sont la disponibilité rapide d'une greffe typisée HLA, le risque d'infection faible, la nécessité moins stricte d'une greffe HLA-identique ainsi que la faible incidence de réaction greffon contre hôte à cause de l'immaturité relative des leucocytes co-transplantés. De plus les cellules souches du cordon montrent un potentiel de prolifération relativement élevé, impliquant qu'un faible nombre de cellules nucléées de l'ordre de $1-2 \times 10^7$ /kg de poids corporel entraîne peut-être une phase d'aplasie plus longue, mais d'un autre côté a des chances de guérison semblables. Le prélèvement du sang du cordon est indolore pour la mère et l'enfant contrairement à une ponction de moëlle osseuse. Les cellules souches du cordon peuvent être conservées dans l'azote liquide probablement pendant des décennies sans perdre leur potentiel. En comparaison aux registres de dons de moëlle osseuse il semble qu'auprès des greffes de sang du cordon on dispose de plus de types rares d'HLA, ce qui permet d'améliorer les chances pour les minorités ethniques de recevoir une greffe HLA-identique ou du moins presque identique.

Des **désavantages** du sang du cordon sont dus au moment de prélèvement directement après la naissance du „donneur“ nouveau-né dont l'échantillon est conservé et utilisé de façon anonyme. Un abordage supplémentaire plus tardif du donneur dans le but d'un prélèvement ultérieur de cellules souches pour un boosting du receveur n'est pas possible dans le cas d'un don non dirigé. Certaines maladies génétiques nouvelles ne sont pas détectables durant la phase neonatale et ne peuvent pas être complètement exclues chez le donneur par manque de follow-up. Une évaluation détaillée de l'arrière-plan génétique de la famille du nouveau-né tâche de limiter ce risque. Un désavantage essentiel est dû au volume limité (50 à 200 ml) resp. au nombre de cellules (nécessité minimum de 8×10^8 cellules nucléées). Cette variable dépend de différents facteurs obstétricaux comme l'âge de la grossesse, retard de croissance intrautérin, pré-eclampsie, poids et sexe du nouveau-né, mode d'accouchement. Il paraît également que le moment de clampage du cordon semble important pour le sang restant dans le cordon et dans le placenta, cependant un clampage précoce n'est pas admissible, car ceci peut entraîner une hypovolémie et une anémie du nouveau-né. **Il ne faut pas changer le moment du clampage du cordon.** Afin de remédier aux problèmes dus à une transplantation d'un nombre très réduit de cellules il y a depuis peu des essais d'expansion de cellules ex-vivo avant la greffe, ainsi que l'utilisation de plusieurs greffons chez un receveur, appelés greffons „tandem“.

En général on distingue les **banques de sang du cordon allogéniques et autologues**. Entretemps en Suisse il existe deux banques de sang du cordon allogéniques pour des dons non-familiaux (anonymes) à Bâle et à Genève. Entretemps l'activité des deux sites est soutenue par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), financée et coordonnée par la **Fondation Cellules souches du sang** (www.bloodstemcells.ch). D'autres centres de prélèvement de sang du cordon sont planifiés, p.ex. Berne et Lugano. En ce moment il y a en Suisse 1650 d'unités de sang du cordon enregistrés, dont 17 (ca. 1%) ont déjà été utilisés sur le plan international (données mai 2007). Le prélèvement et le traitement du sang du cordon sont effectués selon le standard de qualité international de la NetCord-FACT (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection, and Release).

En plus d'un don de sang du cordon non-familial (anonyme), les banques de sang du cordon nommées ci-dessus offrent aussi un **don de sang du cordon familial/ciblé**. Cette forme de don est considérée si dans la famille du nouveau-né il y a un membre atteint d'une maladie qui peut être traitée par une transplantation de cellules souches, p.ex. une leucémie ou une hémoglobinopathie. Dans ces cas l'indication à la greffe de cellules souches est posée par l'haematologue/oncologue traitant et les frais sont portés par l'assurance-maladie du receveur. L'obstétricien traitant devrait prendre contact avec l'un des centres de prélèvement cités ci-dessus pendant la grossesse pour l'organisation du prélèvement. Il y a en principe une chance de 25% pour qu'un enfant HLA-identique soit né. Une investigation prénatale invasive ayant uniquement pour but la détermination prénatale du type HLA de l'enfant n'est pas justifiable à nos yeux. Ainsi de même le choix d'un embryon dans le cadre d'une fertilisation in vitro rien que basée sur son type HLA analysé par moyens de diagnostic préimplantatoire n'est pas légale en Suisse et éthiquement très discuté, cependant devrait être considéré dans le contexte d'un diagnostic prénatal qui serait fait pour d'autres raisons.

A côté des banques de sang du cordon allogéniques, les **banques de sang du cordon autologues/privées** s'établissent également en Suisse (Cryo-Save, Swiss Stem Cell Bank etd Vita34 ont l'autorisation de l'OFSP.) Ici les parents peuvent faire conserver les cellules souches de leur enfant à leurs propres frais, sans qu'il y ait une maladie qui devrait être traitée par

transplantation de cellules souches. L'utilisation de cellules souches hématopoïétiques autologues pour les indications actuelles, comme p. ex. LAL chez les enfants n'est cependant pas indiquée dans certains cas, parce qu'il peut y avoir dans le sang du cordon des clones ayant provoqué la leucémie. Pareillement il n'y a pas d'effet greffon contre hôte qui se dirige contre les cellules tumorales si on utilise des cellules souches autologues. Les maladies génétiques qui concernent le système hématopoïétique (p.ex.: Thalassémie) ne peuvent être traitées par cellules souches autologues, car elles contiennent aussi le déficit génétique. La probabilité qu'au cours de la vie une maladie traitable par cellules souches autologues survienne est considérée comme étant très faible selon le point de vue actuel (1:100-1:200000). L'utilisation de cellules souches autologues à une fin de médecine régénérative est actuellement du domaine de la recherche et ne peut être considérée comme méthode établie, mais comme un but de recherche.

Selon l'expérience actuelle et l'état actuel de la recherche scientifique en concordance avec d'autres sociétés internationales de spécialistes les recommandations suivantes en surgissent:

1. les gynécologues/obstétriciens devraient être informés sur les principales utilisations thérapeutiques de cellules souches, afin d'orienter la patiente de façon adéquate sur les possibilités et les limites du prélèvement, de la conservation et de l'utilisation des cellules souches allogéniques ou autologues.
2. Le consentement éclairé et la déclaration devraient être effectués de façon optimale au cours du suivi de grossesse, avant que la patiente ne soit en travail. Par cette manière on peut informer de façon adéquate sur les deux formes de don de sang du cordon, ainsi que sur la conduite à tenir lors de résultats de tests anormaux, p.ex. si les sérologies maternelles sont pathologiques.
3. Un don de sang du cordon allogénique familial devrait être considéré à chaque fois qu'il y a un membre de la famille ayant une maladie qui peut être traitée par transplantation de cellules souches.
4. Une transplantation de sang du cordon allogénique non ciblée est dorénavant une bonne alternative chez l'enfant ainsi que chez l'adulte si on ne peut trouver un donneur de moelle osseuse HLA-identique dans un délai approprié.
5. Un don de sang du cordon altruiste lors de l'accouchement devrait donc être soutenu, si c'est possible et avec l'accord des futurs parents, afin de permettre à un maximum de patients un accès égal à un greffon correspondant.
6. Il est valable pour le don du sang du cordon allogénique ainsi que pour le don autologue que le déroulement de l'accouchement, ainsi que la prise en charge immédiate de la mère et de l'enfant après l'accouchement ne doivent pas être influencés. Dans ce but le cordon ombilical devrait être clampé au plus tôt 20-30 secondes après la naissance afin d'éviter une anémie ou une hypovolémie chez le nouveau-né. Avant le prélèvement du sang du cordon la prise de sang pour l'analyse des gaz du sang du nouveau-né doit en tout cas avoir été effectuée afin de pouvoir détecter une acidose fœtale dans les plus brefs délais. S'il y a un conflit de temps entre obstétrique et prélèvement du sang du cordon, la prise en charge de la mère et de l'enfant est toujours prioritaire, ceci est valable aussi pour d'autres patientes en cours de travail qui se trouvent sous la responsabilité de l'obstétricien.
7. Le prélèvement du sang du cordon se fait de façon optimale avant l'expulsion du placenta à l'aide d'un dispositif de prélèvement fermé sous conditions stériles par un personnel instruit, afin de pouvoir garantir un niveau élevé de qualité et de sécurité pour le greffon ultérieur
8. Les banques de sang du cordon allogéniques ainsi que les banques autologues devraient se tenir aux mêmes directives de prélèvement, de transport, d'élaboration, de typage HLA et de conservation ainsi que publier les données concernant les critères de qualité des conserves afin de pouvoir effectuer toutes les transplantations avec un niveau de sécurité aussi élevé que possible.
9. Il devrait faire des efforts pour recevoir des dons de sang du cordon de minorités ethniques pour que cette option thérapeutique puisse être proposée également à ces populations qui sont sous-représentées dans les autres registres de cellules souches (moelle osseuse).
10. L'information et le recrutement des futurs parents sur un prélèvement de sang du cordon pour une banque autologue ou allogénique ainsi que la procédure de prélèvement devraient se dérouler en respectant la réglementation juridique. Le maniement de cellules souches du sang du cordon est réglé par la loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (loi sur la transplantation) du 8.10.2004 et l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine (ordonnance d'exécution de la loi fédérale sur la transplantation) du 16.03.2007 qui entrent en vigueur le 01.07.2007. D'après ces textes tout prélèvement de sang du cordon doit être obligatoirement déclaré. En cas de don allogénique la déclaration est effectuée par la banque de sang du cordon allogénique, en cas de don autologue elle est faite par la société en question.

Littérature: chez les auteurs

Date: 21.10.2007