

## **Lettre d'experts no 24 (remplace la lettre d'experts 10) (version révisée, 8.6.2012)**

**Commission d'assurance de qualité**  
**Président Prof. Dr Daniel Surbek**

### **Conservation de cellules souches du sang du cordon: Recommandations actuelles**

D. Surbek, S. Meyer-Monard, A. Tichelli, T. Bart, A. Wagner, W. Holzgreve, G. Bärlocher

#### **Résumé**

**Les transplantations de cellules souches (cs) hétérologues de sang du cordon ombilical sont entrées dans la routine grâce à d' excellents résultats . Pour les enfants atteints d'une leucémie ou de maladies génétiques le sang du cordon est devenu la source de cs la plus utilisée, bien plus que la moelle osseuse ou les cs périphériques. Cela vaut aussi pour les adultes bien que le nombre limité des cs contenues dans le sang du cordon soit un facteur limitant pour eux. La transplantation simultanée de deux dons de sang du cordon (« double-cords »), l'enrichissement en cs en culture (« expansion ex vivo »), l'application directe des cs dans la moelle osseuse du patient sont des stratégies nouvelles en faveur des patients adultes. Plusieurs cliniques de gynécologie/obstétrique suisses (Cliniques universitaires de Bâle, Berne, Genève, hôpitaux cantonaux de Liestal et Aarau, et hôpitaux au Tessin) offrent la possibilité d'un don de sang du cordon (don hétérologue anonyme). Les cs hématopoïétiques du sang du cordon sont déposées dans une banque de sang du cordon et sont à disposition mondialement grâce à un registre des dons de cs.**

**Les dons du sang du cordon dirigés sont aussi importants: Si un enfant d'une famille est atteint d'une leucémie ou d'une maladie génétique que l'on peut guérir par une transplantation de cs, du sang du cordon devrait être prélevé et conservé lors de la naissance du prochain enfant; si on y trouve une identité HLA, ce sang sera idéal pour une transplantation de cs chez l'enfant malade.**

**L'utilisation d'une greffe de cs du sang du cordon homologue pour des indications hématopoïétiques ou en médecine régénérative (Exemples : Diabète du type I, maladies neurologiques comme l'infirmité motrice cérébrale, infarctus du myocarde) est actuellement en phase d'évaluation clinique. A l'heure actuelle on ne peut pas encore savoir si ces thérapies seront couronnées de succès afin d'être introduites dans la routine clinique. Le potentiel le plus grand revient aux cs mésenchymateuses. On ne les trouve que rarement dans le sang du cordon mais le tissu du cordon en est riche. Le prélèvement et la conservation du sang du cordon et du tissu du cordon peuvent être effectués dans n'importe quel service d'obstétrique. Contrairement au don hétérologue ou en faveur de frères et sœurs, un tel don devra être financé par les parents.**

#### **Introduction**

Le sang du cordon contient un nombre élevé de cs hématopoïétiques. Il peut être prélevé soit du cordon restant soit du placenta et conservé sans risque pour la mère et le nouveau-né après l'omphalotomie. Plus de 20'000 transplantations ont été réalisées depuis l'introduction des transplantations de cs du sang du cordon. Les indications sont multiples : les leucémies avant tout, mais aussi des maladies génétiques (hémoglobinopathies, thésaurismose, immunodéficiences). Les taux de survie sont comparables à ceux après une transplantation de moelle osseuse mais il y a moins de rejets de la greffe à cause de l'immaturité des cellules du sang du cordon (GvHD). En conséquence, la concordance du type HLA entre le donateur et l'hôte ne doit pas être aussi bonne.

#### **Avantages du sang du cordon**

La disponibilité d'un greffon typé HLA est élevée, le risque d'infection est bas, la concordance stricte du type HLA n'est pas indispensable et le taux des Graft-versus-Host-maladies (GvHD) est bas car les leucocytes transplantés avec le sang du cordon n'ont qu'une maturité immunologique limitée. En plus, les cs du sang du cordon ont un potentiel de prolifération plutôt élevé. Ainsi il suffit de transplanter un nombre de cellules nucléaires plus bas ( $1-2 \times 10^7$  par kg du poids corporel) que pour une transplantation de cs de la moelle

osseuse. Le prélèvement du sang du cordon est indolore et sans risque pour la mère et pour le nouveau-né. Il est probable qu'on puisse conserver les cs du sang du cordon dans l'azote liquide pendant des décennies.

### **Désavantages du sang du cordon**

La présence de maladies génétiques inconnues au moment de la naissance est un danger. Le nombre de cs dans le sang du cordon est limité (Conditions: volume minimal 120 ml, nombre minimal de cellules  $125 \times 10^7$  cellules nucléaires). Cette quantité dépend de plusieurs facteurs obstétricaux (Age gestationnel, poids à la naissance, pré-éclampsie et mode d'accouchement). Le moment de l'omphalotomie est aussi important: plus on la pratiquera tôt, plus il y aura du sang dans le cordon restant/placenta pour être récolté. Des considérations éthiques interdisent néanmoins d'avancer le moment de l'omphalotomie pour obtenir d'avantage de sang du cordon car cela pourrait mener à une anémie de l'enfant.

### **Méthodes du stockage des cs du sang du cordon ombilical**

On distingue **le don de sang du cordon homologue de l'hétérologue**. Plusieurs cliniques suisses offrent la possibilité du don de sang du cordon ombilical hétérologue (voir ci-dessus). Ces dons sont conservés dans une des deux banques de sang du cordon ombilical, soit à Bâle soit à Genève. La commission Swisscord de la fondation « cs du sang » est responsable de la coordination des dons de sang du cordon hétérologues et elle en assume en grande partie le financement. Plus de 3600 greffons typés HLA ont été conservés et enregistrés en Suisse depuis 1998. 65 dons de ce pool ont déjà été utilisés à l'échelle internationale, (tout juste 2%, état actuel). Le prélèvement et la préparation du sang du cordon respectent les standards de qualité internationaux de la NetCord-FACT (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release). Le don de sang du cordon hétérologue n'est malheureusement pas possible dans toutes les cliniques obstétricales suisses pour des raisons financières. Seules les cliniques mentionnées ci-dessus l'offrent.

**Le don hétérologue par un frère ou une soeur** est offert en plus de celui hors parenté (anonyme). On peut recourir à cette manière de greffe de cs si un membre de la famille du nouveau-né est atteint par une maladie que l'on peut traiter par une greffe de cs (p. ex. leucémie ou hémoglobinopathie). L'indication pour une éventuelle greffe de cs est posée par l'hémato-oncologue responsable du cas et les frais seront assumés par la caisse maladie du patient. L'hémato-oncologue responsable devrait prendre contact avec l'obstétricien et un des centres de prélèvement du sang du cordon pendant la grossesse afin d'organiser le prélèvement. La probabilité de la naissance d'un enfant HLA-identique est de 25%. En règle générale, un diagnostic prénatal invasif avec le seul but de typer l'HLA n'est à notre avis pas défendable. Le diagnostic pré-implantatoire dans le cadre d'une PMA (FIV) afin de sélectionner un embryon HLA-identique est interdit en Suisse et très discutable d'un point de vue éthique.

**La conservation de sang du cordon homologue** se pratique aussi à côté du don hétérologue. Les parents peuvent faire conserver des cs du nouveau-né en sa faveur en assumant le financement et sans qu'une maladie traitable par des cs soit connue dans la famille. L'utilisation de cs hématopoïétiques homologues comme greffe pour une indication hématologique telle que la leucémie infantile aiguë ne fait pourtant pas l'unanimité car il n'est pas exclu que le clone provoquant la leucémie ne soit pas présent d'emblée dans le sang du cordon. En outre, l'utilisation de cs homologues ne provoquera pas l'effet « graft-versus-leucémie » dirigé contre les cellules tumorales. En conséquence, l'utilité d'une conservation de sang du cordon homologue est actuellement controversée ; la probabilité d'en profiter au cours de la vie est faible, estimée à 1: 2700. Des études cliniques sont en cours pour évaluer l'utilisation d'une greffe des cs homologues dans un but régénératif (Exemples : Diabète du type I, maladies neurologiques comme l'infirmité motrice cérébrale, infarctus du myocarde). A l'heure actuelle on ne peut pas encore savoir si ces thérapies seront couronnées de succès afin d'être introduites dans la routine clinique. Les cs mésenchymateuses ont une fonction importante dans ce domaine, d'une part à cause de leur potentiel important de se différencier en tissu divers et d'autre part à cause de leur capacité immunomodulatoire. On ne les trouve que rarement dans le sang du cordon mais le tissu du cordon en est riche. En Suisse, plusieurs banques de sang du cordon offrent la conservation du sang du cordon et en partie aussi celle du tissu du cordon.

## **Recommandations:**

- Les gynécologues-obstétriciens devraient connaître les utilisations thérapeutiques principales des cs du sang du cordon pour savoir informer leurs patientes enceintes sur les possibilités et les limites du prélèvement, de la conservation et de l'utilisation des cs hétérologues et homologues.
- L'entretien d'information pour un don de sang du cordon planifié devrait avoir lieu pendant la surveillance de la grossesse et avant l'accouchement. Ainsi il est possible d'informer soigneusement et sur le don hétérologue et sur le don homologue.
- Il est recommandé de prévoir un don hétérologue réservé à la famille si un de ses membres est atteint par une maladie qui peut être traité par une greffe de cs..
- Si la possibilité existe, on devrait favoriser le don du sang du cordon hétérologue au moment de l'accouchement afin de permettre à un nombre maximal de patients d'accéder à une greffe de cs adaptée.
- Le déroulement de l'accouchement et les soins immédiats postnataux de la mère et de l'enfant ne doivent pas être modifiés par le don hétérologue ou homologue du sang du cordon. Notamment le moment de l'omphalotomie ne doit pas être influencé. On pratiquera la prise de sang du cordon pour diagnostiquer une éventuelle acidose du nouveau-né avant le prélèvement du sang du cordon pour le don. S'il y a un conflit temporel entre les impératifs obstétricaux et le prélèvement du sang du cordon, les soins pour la mère et l'enfant garderont toujours leur importance première. Cela vaut aussi si l'obstétricien doit s'occuper d'autres parturientes en même temps
- Une personne entraînée pratiquera le prélèvement du sang en conditions stériles idéalement avant l'expulsion du placenta en utilisant un système de prélèvement fermé afin de garantir la qualité et la sécurité les plus hautes possibles en vue d'une greffe ultérieure .
- Les banques de sang du cordon hétérologues et homologues devraient respecter les mêmes directives pour le prélèvement, le transport, le traitement, la typification HLA et la conservation. Elles devraient publier leurs critères de qualité des greffes conservées afin que l'on puisse effectuer toutes les transplantations avec la plus grande sécurité.
- L'information et le recrutement des futurs parents pour une prise du sang du cordon pour une banque hétérologue ou homologue devraient respecter la loi ; cela vaut aussi pour la prise de sang elle-même. La loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules du 8.10.2004 et l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules humaines du 16.03.2007 règlent la manipulation des cs du sang du cordon. Elles exigent que tous les prélèvements de sang du cordon en vue d'une production de greffons de cs soient annoncés. La banque de sang du cordon hétérologue annonce les dons hétérologues et l'entreprise concernée fait de même pour les dons homologues.

**Littérature:** chez les auteurs ([www.nabelschnurblutspende.ch](http://www.nabelschnurblutspende.ch)).

**Date:** 8.6.2012

Traduction française : Dr Ueli Stoll, 19.06.2012