

Abstract – Groupe n°7

## **Les substituts sanguins issus de cellules souches: une alternative à la transfusion classique ?**

Cindy Baudat, Nathan Bianchi, Samuel Hunziker, Jarai Touray, Estelle Zufferey

### *Introduction*

Notre travail consiste à évaluer d'un point de vue financier, anthropologique, juridique et clinique la viabilité des substituts sanguins au sein du système de santé suisse.

La transfusion reste un geste fréquent en Suisse malgré une diminution au cours des dernières années. Elle s'accompagne de problèmes comme l'indisponibilité, l'incompatibilité, le conditionnement et la contamination des produits sanguins. La gestion des stocks de ces derniers est une préoccupation constante dans les hôpitaux suisses. En effet, une attention particulière doit être portée lors de périodes à risque de pénurie ou lors de transfusion à des groupes spécifiques. Actuellement, les erreurs transfusionnelles ont une incidence de 1:1000 à 1:10'000 en Suisse et en cas d'erreur le risque de mortalité s'élève de 10%. En Suisse, l'hémovigilance permet d'obtenir des risques de contamination faibles. Néanmoins, cette sécurité transfusionnelle engendre des coûts importants pour la société. De plus, les maladies émergentes exposent à un risque supplémentaire et par conséquent demande une surveillance accrue. Dans ce contexte, les substituts sanguins issus de cellules souches pourraient-ils être une solution envisageable pour pallier les problèmes susmentionnés de la transfusion actuelle ?

Les premières études sur ce sujet ont commencé dans les années 50 avec le professeur Chang au Canada. Actuellement, les recherches les plus prometteuses sont réalisées par les professeurs Douay et Turner. Ainsi, notre intérêt se focalise sur leurs travaux. Leur approche consiste à utiliser des cellules souches humaines de différentes origines pour finalement les différencier en globules rouges. Ces diverses sources sont le sang de cordon ombilical avec les cellules souches hématopoïétiques (HSC), les cellules souches embryonnaires (ESC) et les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs). Ces techniques sont encore en cours d'élaboration et seulement quelques millilitres de « sang » ont été créés et transfusés à l'homme. Par conséquent, cette méthode n'est pas encore optimisée pour l'échelle industrielle tant au niveau économique que technique. Dans la littérature, il n'est donc pas possible de trouver d'essais cliniques ni d'études épidémiologiques. C'est pourquoi, nous avons trouvé pertinent d'évaluer le potentiel de cette méthode au sein du système de santé suisse pour pallier aux différents problèmes de la transfusion actuelle.

### *Méthodes*

Les objectifs de notre travail sont tout d'abord de définir la pénurie de sang en Suisse. Ensuite, nous allons évaluer la pertinence des recherches des professeurs Douay et Turner sous l'angle communautaire. Les aspects traités sont cliniques, juridiques, économiques et anthropologiques.

Les moyens utilisés pour atteindre nos objectifs sont :

- Revue de littérature
- Interview de plusieurs intervenants spécialistes dans différents domaines :
  - Professeur Vincent Barras, Histoire de la médecine et de la santé publique,
  - Professeur Dominique Sprumont, Directeur adjoint de l'institut de droit de la santé,
  - Professeur Jean-Daniel Tissot, Directeur du service de transfusion vaudois
  - Dre. Sophie Waldvogel, Responsable du centre de transfusion de Genève
  - Dre. Giorgia Canellini, Médecin Cheffe du service régional de transfusion sanguine
  - M. Bernard Sauvain, Responsable comité de liaison hospitalier des Témoins de Jéhovah
- Sondage auprès de la population sur l'acceptation de substituts sanguins produits in vitro

### *Résultats*

En Suisse, la disponibilité de produits sanguins labiles suit la demande. Cette dernière est d'ailleurs en diminution depuis plusieurs années. Un stock est suffisant lorsqu'il comporte entre 7500 et 9000 concentrés érythrocytaires. Néanmoins, le risque de pénurie n'est pas à exclure. En effet, lors de périodes critiques tels que l'hiver et l'été, les dons de sang peuvent venir à manquer. Les causes principales sont les épidémies de grippe et les grandes fêtes l'hiver tandis que la chaleur et les voyages en sont les responsables en été. A cela s'ajoute le vieillissement de la population et les critères de sélection des donneurs de plus en plus restrictifs.

Au regard de la clinique, la transfusion sanguine n'est pas un geste anodin puisqu'elle comporte des risques infectieux, immunologiques et métaboliques. De plus, la conservation des concentrés érythrocytaires est

fastidieuse. La température de stockage doit être de 4°C avec une durée maximale de 42 jours. Idéalement, les substituts érythrocytaires produits in vitro doivent satisfaire les critères (1) de sécurité immunologique, (2) remplir la fonction primaire d'un globule rouge (transport et libération d'O<sub>2</sub> aux tissus), (3) avoir un temps de demi-vie équivalent ou supérieur aux érythrocytes. De plus, (4) la production doit être suffisante pour répondre à la demande et (5) avoir un coût inférieur à la transfusion actuelle. Finalement, (6) la conservation doit être facile et de longue durée.

Concernant le droit de la santé, les substituts érythrocytaires produits in vitro sont considérés comme des médicaments selon la définition de l'article 4 du chapitre 1 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh). Par conséquent, les principes légaux de mise sur le marché de la LPTh, l'ordonnance sur les médicaments (Omed) et l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (Oamed) s'appliquent à ces substances. Toutefois, des législations supplémentaires doivent être respectées concernant les dérivés sanguin in vitro en raison de l'implication de cellules souches. À l'avenir, selon les trois origines des cellules souches (HSC, ESC et iPSCs) utilisées, une distinction sera nécessaire au niveau légal.

D'un point de vue économique, actuellement le don du sang est un acte de solidarité et non rémunéré. Les principaux coûts viennent de la production et du stockage des produits sanguins labiles. Les substituts sanguins produits in vitro coûtent théoriquement plus cher (10'000 CHF contre 200 CHF) en raison des actuels processus de genèse coûteux. À l'avenir, si cette méthode parvient à être adaptée à la production industrielle, plusieurs questions subsidiaires seront soulevées comme le remboursement par l'assurance-maladie.

Dans une perspective anthropologique, le sang est depuis longtemps un symbole de vie et santé. Ainsi, notre sondage s'intéresse à l'acceptation des substituts sanguins produits in vitro auprès des potentiels receveurs. De manière générale, une bonne acceptation de ces substances est ressortie à travers toutes les catégories d'âge. Néanmoins, une étude à plus grande échelle permettrait de confirmer ces tendances. Le cas des témoins de Jéhovah est particulier puisqu'ils refusent la transfusion des composés majeurs du sang. Toutefois, la transfusion à base de substituts sanguins produits in vitro ne posent à priori aucun problème et seraient une très bonne alternative.

#### *Discussion*

En conclusion, les substituts érythrocytaires ne sont actuellement pas assez développés pour intéresser le système de transfusion suisse. En partant du principe que ces produits pourraient être disponibles et à un prix raisonnable cela pourrait être une solution potentielle pour les phénotypes ABO rares et les anémies chroniques. À plus long terme, le champ d'application pourrait s'élargir.

#### *Références*

1. Peyrard T, Bardiaux L, Krause C, Kobari L, Lapillonne H, Andreu G, et al. Banking of Pluripotent Adult Stem Cells as an Unlimited Source for Red Blood Cell Production: Potential Applications for Alloimmunized Patients and Rare Blood Challenges. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011 Jul;25(3):206–16.
2. Rousseau GF, Mazurier C, Douay L. Culturing red blood cells from stem cells: a solution to present and future challenges of transfusion medicine? *ISBT Science Series*. 2016;11(S1):111–7.
3. Rousseau GF, Giarratana M-C, Douay L. Large-scale production of red blood cells from stem cells: What are the technical challenges ahead? *Biotechnology Journal*. 2014 Jan;9(1):28–38.
4. Giarratana M-C, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec P-Y, et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5071–9.

#### *Mots-clés*

Red blood cells ; stem cells ; blood substitutes ; blood donation ; transfusion

5 juillet 2016



# SUBSTITUTS SANGUINS ISSUS DE CELLULES SOUCHES

## Une alternative à la transfusion classique ?

Cindy Baudat, Nathan Bianchi, Samuel Hunziker, Jarai Touray, Estelle Zufferey

### INTRODUCTION

La transfusion reste un geste fréquent en Suisse, malgré une diminution au cours des dernières années. Toutefois, elle s'accompagne de problèmes comme l'indisponibilité, l'incompatibilité, le conditionnement et la contamination des produits sanguins. Dans ce contexte, les substituts sanguins issus de cellules souches pourraient-ils être une solution envisageable pour pallier ces différentes difficultés ?

Les points de vue clinique, juridique, économique et anthropologique seront principalement investigués.

### MÉTHODE

Les objectifs de notre travail sont tout d'abord de définir la pénurie de sang en Suisse. Ensuite, nous allons évaluer la pertinence des recherches des professeurs Douay et Turner sous l'angle communautaire. Les aspects traités sont clinique, juridique, économique et anthropologique.

Les moyens utilisés pour atteindre nos objectifs sont :

- Revue de littérature
- Interview de plusieurs intervenants spécialistes dans différents domaines :
  - **Anthropologique** : Professeur Vincent Barras, Histoire de la médecine et de la santé publique
  - **Juridique** : Professeur Dominique Sprumont, Directeur adjoint de l'institut de droit de la santé
  - **Financier** : Professeur Jean-Daniel Tissot, Directeur du service de transfusion vaudois
  - **Clinique** : Dre. Sophie Waldvogel, Responsable du centre de transfusion de Genève
  - **Clinique** : Dre. Giorgia Canellini, Médecin Cheffe du service régional de transfusion sanguine (HUG)
  - **Religieux** : M. Bernard Sauvain, Responsable comité de liaison hospitalier des Témoins de Jéhovah
- Sondage auprès de la population sur l'acceptation de substituts sanguins produits in vitro

### RÉSULTATS

**III<sup>e</sup> siècle av. J-C** Aristote et Galien : Théorie des esprits (nutritif, vital et animal)

**XVII<sup>e</sup> siècle ap. J-C** Harvey : Théorie sur la circulation sanguine

**XVIII<sup>e</sup> siècle ap. J-C** Lavoisier : Découverte du transport de l'oxygène par le sang

**XIX<sup>e</sup> siècle ap. J-C** Début des prises de sang

**XX<sup>e</sup> siècle ap. J-C** Découverte de l'hémoglobine et sa fonction

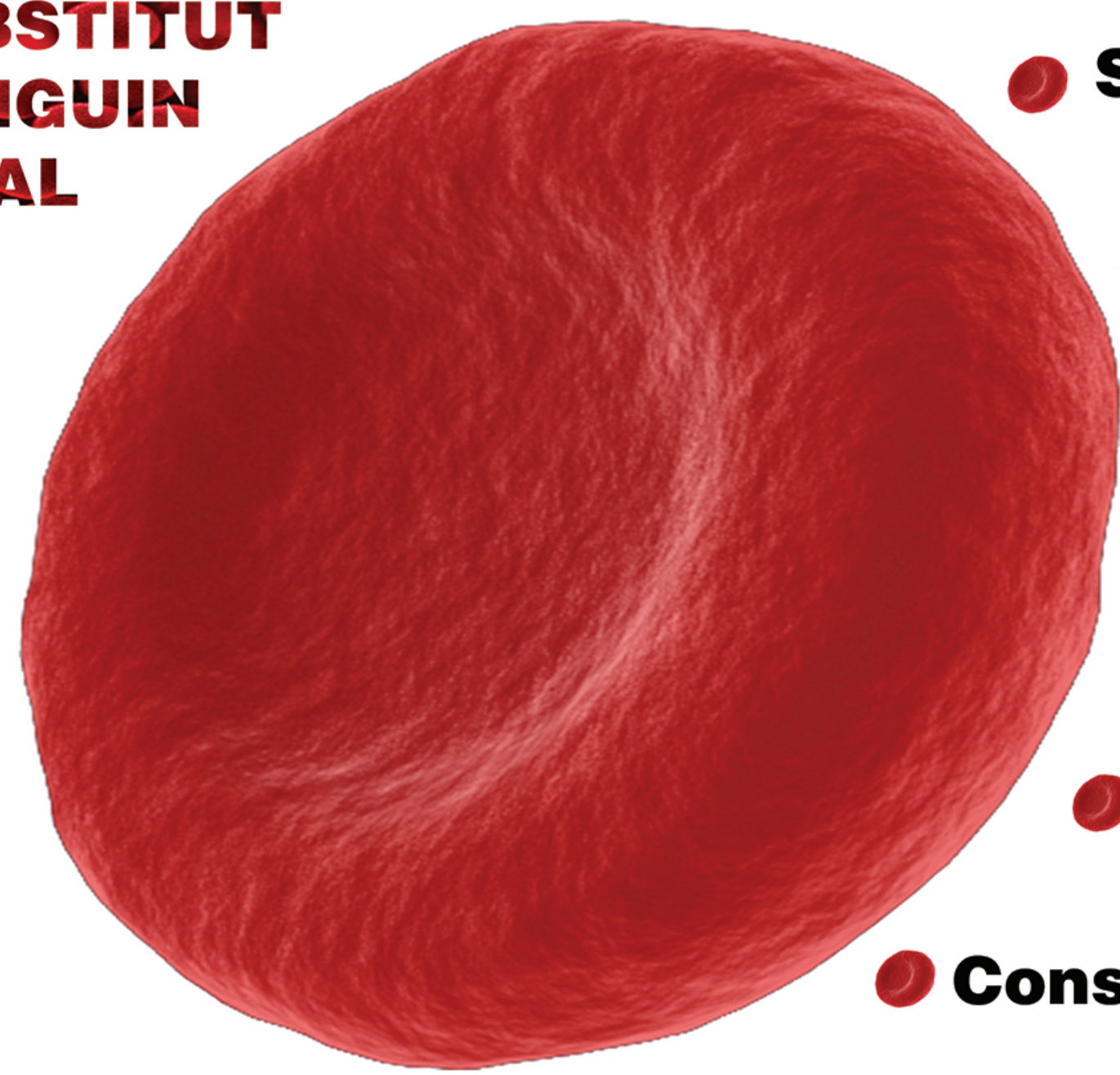
Explosion des dons de sang suite à la découverte des groupes sanguins et à la première guerre mondiale.

Étude de Chang : première préparation de cellule contenant de l'hémoglobine et entourée d'une membrane synthétique.  
Symbole de sang « pur » compromis dans l'esprit collectif de l'époque (1956).

Scandale de sang contaminé (HBV et HIV) (années 80)

**XXI<sup>e</sup> siècle ap. J-C** Actuellement, les recherches les plus prometteuses sont réalisées par les Professeurs Douay et Turner. Leur approche consiste à cultiver des cellules souches humaines de différentes origines pour finalement les différencier en globules rouges.

#### SUBSTITUT SANGUIN IDEAL



- Sécurité immunologique (ABO et infection)
- Transport et libération O<sub>2</sub> aux tissus
- Demi-vie supérieure ou égale aux érythrocytes
- Production suffisante
- Coûts raisonnables
- Conservation facile

### DISCUSSION

#### PRO CONTRA

10 clones d'iPSC sont nécessaires pour une compatibilité de 99,4 % de tous les alloanticorps selon l'article de Douay et Peyrard.

Les globules rouges issus de cellules souches sont tous en phase permettant de diminuer le nombre de transfusion essentiel pour les anémies chroniques.

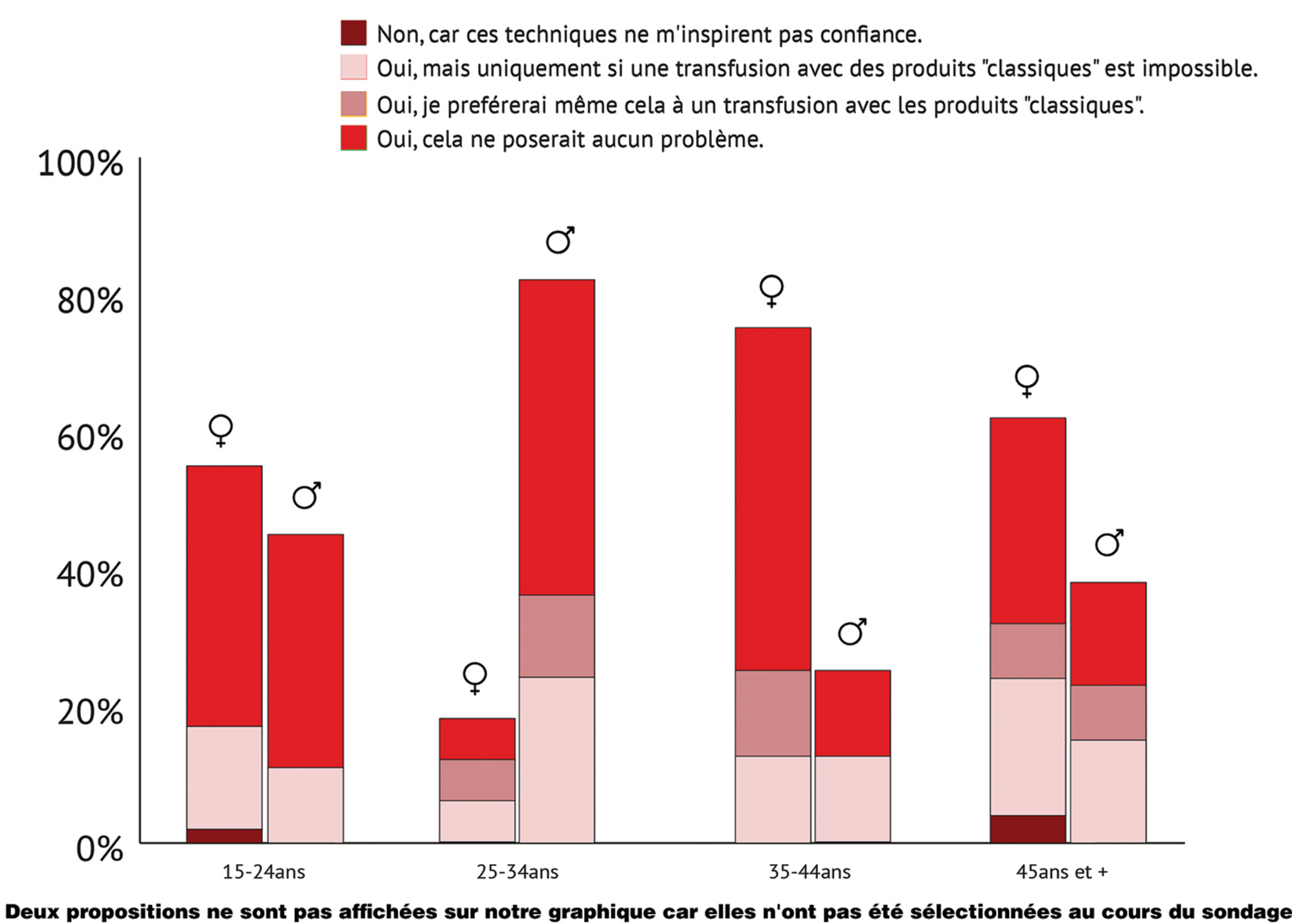
Le stockage d'une poche de poche érythrocytaire dure 42 jours contre une année pour les substituts érythrocytaires in vitro.

Une solution pour les Témoins de Jéhovah.

Théoriquement le risque infectieux devrait être moindre avec les substituts érythrocytaires à base de cellules souches. Toutefois, la production de ces cellules fait intervenir des processus qui sont susceptibles de réintroduire des infections.

**En conclusion, les substituts érythrocytaires ne sont actuellement pas assez développés pour intéresser le système de transfusion suisse. En partant du principe que ces produits pourraient être disponibles et à un prix raisonnable cela pourrait être une solution potentielle pour les phénotypes ABO rares et les anémies chroniques. À plus long terme, le champ d'application pourrait s'élargir.**

#### “ Accepteriez-vous une transfusion de substituts sanguins produits in vitro à partir de cellules souches ? ”



Nous tenons à remercier sincèrement pour leur aide précieuse :  
Prof. Vincent Barras  
Prof. Dominique Sprumont  
Prof. Jean Daniel Tissot  
Dre. Sophie Waldvogel  
Dre. Giorgia Canellini  
M. Bernard Sauvain

ainsi que notre tutrice  
Dre. Saira Christine Renteria