

Réflexion autour du don de sang de cordon

Pauline Beloeil

▶ **To cite this version:**

Pauline Beloeil. Réflexion autour du don de sang de cordon. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01068935

HAL Id: dumas-01068935

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01068935

Submitted on 3 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

DÉPARTEMENT DES ÉTUDES DE SAGE-FEMME

RÉFLEXION AUTOUR

DU DON DE SANG DE CORDON

Mémoire présenté par

Mademoiselle Pauline BELOEIL

Née le 24 Février 1990

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2014

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

DÉPARTEMENT DES ÉTUDES DE SAGE-FEMME

RÉFLEXION AUTOUR

DU DON DE SANG DE CORDON

Mémoire présenté par

Mademoiselle Pauline BELOEIL

Née le 24 Février 1990

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2014

SOMMAIRE

Introduction.....p 1

1. Rappel d'hématologie.....p 3

1.1. Les cellules souches hématopoïétiques.....p 3

1.2. Le système Human Leukocyte Antigen.....p 4

1.3. Les greffes de CSH.....p 5

2. L'histoire du don de sang placentaire.....p 7

3. La place du don de sang de cordon dans l'arsenal thérapeutique.....p 9

3.1. Avantages, limites et indications.....p 9

3.1.1. Avantages.....p 9

3.1.2. Limites.....p 10

3.1.3. Indications.....p 11

3.2. Le Réseau Français de Sang Placentaire.....p 11

3.3. Un réseau de solidarité internationale.....p 14

4. Recherche et perspectives.....p 16

4.1. Applications hématologiques.....p 16

4.2. Applications extra-hématologiques.....p 18

4.3. Rôle de l'État.....p 21

5. Législation.....**p 23**

5.1. Législation française.....**p 23**

5.2. Législation comparée.....**p 25**

6. Éthique.....**p 30**

6.1. Philosophie du don.....**p 30**

6.2. L'information et le consentement.....**p 31**

6.3. Le « bébé double espoir ».....**p 35**

Conclusion.....**p 39**

Bibliographie

Annexes

Abréviations

Introduction

Pendant mes années d'étude à l'école de Sage-Femme de Rouen, j'ai été interpellée par un cours sur le don d'organes durant lequel l'utilisation des membranes amniotiques pour la greffe en ophtalmologie avait été évoquée. J'avais été interpellée par le peu d'utilisation faite du placenta et des membranes, traités comme des déchets opératoires alors qu'ils recèlent une grande richesse thérapeutique et sont faciles à obtenir.

La question du don d'organe est un sujet d'actualité. En 2012, plus de 16 000 patients ont été inscrits en liste d'attente d'une greffe d'organes, mais seulement 5 023 d'entre eux ont été greffés [51]. La loi de bioéthique, modifiée le 7 juillet 2011, a fait de la question du don d'organes une priorité nationale [1]. C'est également l'un des chantiers prioritaires de l'Agence de la Biomédecine [43]. Du nouveau-né à la personne âgée, nombreux sont les patients dont la vie est sauvée ou considérablement améliorée grâce à une greffe d'organes, et les besoins ne cessent de croître.

Je me suis donc naturellement intéressé au placenta et à son utilisation thérapeutique. La lecture d'un rapport du Sénat publié en 2008 [40] concernant l'utilisation du sang placentaire, a renforcé l'impression que j'avais déjà eue à l'occasion du cours sur le don d'organes, celle d'un gaspillage d'une ressource thérapeutique traitée comme un déchet opératoire. Face à ce constat, j'ai voulu en savoir d'avantage sur l'utilisation actuelle du sang placentaire et les perspectives dans ce domaine.

Le sang placentaire issu du placenta est prélevé au niveau du cordon ombilical immédiatement après la naissance de l'enfant, d'où l'appellation également rencontrée de "sang de cordon". Il a la caractéristique d'être riche en cellules souches hématopoïétiques (CSH). En tant que professionnels de santé, nous, les sages-femmes, détenons un rôle primordial d'information auprès des femmes enceintes. Le don de sang placentaire est un sujet émergeant, en particulier parce qu'il constitue une source de

cellules souches hématopoïétiques de plus en plus importante pour les greffes allogéniques.

Ce cheminement au travers de nombreuses lectures a permis de dégager des pistes de réflexions. Le prélèvement de ce sang est un geste non invasif et aisément intégrable à l'activité de la sage-femme en salle de naissance. Ses applications thérapeutiques sont réelles, efficaces et connues depuis longtemps. Alors pourquoi n'est-il pas plus exploité actuellement en France°? Quelles perspectives de développement peut-on envisager ? Quelle place dans la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques ?

L'hypothèse qui sera le fil conducteur de cette revue de la littérature est la suivante : le placenta et le sang de cordon représentent un potentiel thérapeutique mais également de recherche, notamment sur les cellules souches. C'est une ressource précieuse or elle est traitée comme un déchet opératoire.

L'objectif de notre travail est de comprendre la place actuelle du sang placentaire, et ses limites au travers d'une réflexion autour de l'éthique et de la législation.

Pour appréhender le fonctionnement des cellules souches contenues dans le sang placentaire et leur intérêt thérapeutique, un rappel d'hématologie est nécessaire.

1. Rappel d'hématologie

1.1. Les cellules souches hématopoïétiques

L'hématopoïèse regroupe l'ensemble des phénomènes qui concourent à la synthèse et au renouvellement continu et régulé des cellules sanguines. L'hématopoïèse primitive débute in utero dans la vésicule vitelline dès la deuxième semaine de gestation. À partir de la sixième semaine elle émigre essentiellement vers le foie qui devient un centre de l'hématopoïèse et produit des cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci se répandent vers le thymus, la rate, la moelle osseuse puis vers les ganglions lymphatiques entre la 10ème et la 12ème semaine de gestation. À partir du quatrième mois, elle devient médullaire ; puis de la naissance jusqu'à l'âge de cinq ans, elle est exclusivement localisée dans la moelle des os. Par la suite, elle sera restreinte aux os courts et plats [2].

Ce sont les cellules qui donnent naissance aux différentes cellules sanguines : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les cellules souches hématopoïétiques possèdent des propriétés qui les différencient des autres cellules. Elles ont une capacité d'autorenouvellement par une multiplication sans différenciation, ce qui permet d'assurer l'hématopoïèse à partir d'un nombre limité de cellules souches primitives. Ce phénomène est actif durant toute la vie d'un individu. Elles présentent aussi une capacité de pluripotentialité permettant une différenciation vers l'ensemble des lignées hématopoïétiques myéloïdes et lymphoïdes, sous l'influence de facteurs de croissance spécifiques. Les CSH passent par plusieurs stades de différenciation. Elles sont premièrement indifférenciées ou pluripotentes, non morphologiquement identifiables, et ont une capacité d'autorenouvellement importante. Elles perdent cette caractéristique lorsqu'elles s'engagent sur la voie de la différenciation.

Ces cellules sont présentes dans le sang de cordon ombilical, le sang périphérique et la moelle osseuse. Ensuite, elles deviennent des progéniteurs hématopoïétiques

engagés dans une des voies de différenciation (lymphoïde, myéloïde ou érythrocytaire) de manière irréversible, en présence de facteurs spécifiques à chaque lignée.

Les CSH indifférenciées et les progéniteurs sont identifiés par l'antigène de surface CD34+. Une numération de ce marqueur CD34+ permet un comptage ainsi qu'un contrôle rapide et reproductible des CSH. C'est l'indicateur utilisé pour déterminer la richesse d'un greffon en CSH.

1.2. Le système Human Leukocyte Antigen

Le système Human Leukocyte Antigen (HLA) est le système immunologique humain, découvert par Jean Dausset en 1958. Il est garant de la défense de l'organisme et de l'intégrité du soi. Les gènes du système HLA codent pour des protéines de surface présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme dont le but est de discerner le « soi » du « non soi » par l'immunité acquise (lymphocytes T) ou innée (cellules NK). Les gènes du système HLA sont localisés sur le bras court du chromosome six et chaque parent transmet à l'enfant en totalité la moitié de ses gènes HLA, l'autre parent apporte l'autre moitié. Il existe un très grand nombre d'allèles pour ces gènes, ce qui explique un polymorphisme important. De ce fait, certains types HLA sont très rares voire uniques. Les gènes du typage HLA sont classés en 2 groupes : la classe I qui contient les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C, présents sur toutes les cellules nucléées, et la classe II qui contient les gènes HLA-DRB, HLA-DQB et HLA-DPB, présents essentiellement sur les lymphocytes et les macrophages.

En médecine, ce typage est utilisé pour la sélection des donneurs et receveurs de greffes d'organes ou de CSH. Lors de la sélection du greffon de sang placentaire, ce sont les antigènes HLA-A, -B et -DR qui servent à établir la compatibilité qui est au maximum de 6/6, c'est-à-dire six allèles identiques entre le donneur et le receveur. Cependant, il y a possibilité de « mismatch » pouvant aller jusqu'à 4/6 entre le donneur et le receveur. Il faut savoir que plus le degré d'incompatibilité est important, plus il est nécessaire que le greffon soit riche en cellules nucléées et en CSH identifiées par le

marqueur CD34+ : ceci permet d'améliorer le taux de réussite de la greffe et de diminuer les effets indésirables liés à l'incompatibilité HLA que sont la lenteur de la reconstitution hématologique, le rejet, la maladie du greffon contre l'hôte, la rechute de la maladie, et la mortalité. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) est une réaction immuno-pathologique survenant après une greffe de CSH. Au cours de cette dernière les cellules immunologiquement actives du greffon reconnaissent les cellules somatiques du receveur et les détruisent.

La prise de la greffe repose sur la richesse du greffon en cellules nucléées (CN), exprimée en quantité de CN totales, et de la compatibilité HLA du couple donneur/receveur. Les recommandations du groupe Eurocord [49] actualisées en 2010 concernant le choix d'un greffon sont les suivantes : pour une compatibilité HLA de 6/6, il est recommandé que le greffon possède au moins $3x10^7$ CN par kg du poids du receveur, pour une compatibilité HLA de 5/6, il est recommandé que le greffon possède au moins $4x10^7$ CN par kg du poids du receveur et pour une compatibilité HLA de 4/6, il est recommandé que le greffon possède au moins $5x10^7$ CN par kg du poids du receveur. Plus il y a de différences HLA, plus la quantité de CN doit être importante.

1.3. Les greffes de CSH

La moelle osseuse est la première source de CSH, qui fut majoritaire en France jusqu'en 2004. Le prélèvement est réalisé sous anesthésie générale chez un donneur ne possédant aucune contre-indication à cette anesthésie ni au don de CSH. La ponction est faite au niveau des crêtes iliaques ou du sternum. Elle est de l'ordre de 5 ml/kg à 10 ml/kg du donneur ce qui correspond à un objectif de recueil de 3.10^8 CN/kg à 4.10^8 CN/kg chez le receveur. Les complications possibles sont liées à l'anesthésie générale.

Le sang périphérique est une source de CSH en augmentation car elle permet de générer des greffons plus riches que la moelle osseuse. Le prélèvement se déroule en plusieurs étapes : il y a d'abord une phase de mobilisation des CSH de la moelle vers le sang périphérique par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique le

Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF), ensuite les CSH sont extraites et séparées du sang périphérique par aphérèse. Les objectifs de recueil sont de l'ordre de $2{,}5.10^6$ CD34+/kg à 5.10^6 Cd34+/kg du receveur. Une ou deux aphérèses peuvent être nécessaires pour l'obtention d'un greffon de richesse suffisante. Dans l'allogreffe (ou greffe allogénique), le donneur et le receveur sont deux sujets distincts. S'ils sont membres de la même famille (frère et sœur) on parle d'allogreffe apparentée (géno-identique). Si ce n'est pas le cas, on la nomme allogreffe non apparentée (phéno-identique). Le nombre de greffes allogéniques augmente tous les ans du fait de l'élargissement de leurs indications et de la population de patients greffés, de la meilleure résolution du typage HLA et des sources de CSH représentées par le sang périphérique et le sang placentaire.

Enfin, le sang de cordon est la troisième source de CSH dont l'utilisation est en plein essor car il présente de nombreux avantages concernant aussi bien la qualité des greffons que leur disponibilité.

Intéressons-nous maintenant à l'histoire du don de sang de cordon pour comprendre sa place actuelle dans les thérapeutiques utilisant les cellules souches hématopoïétiques.

2. L'histoire du don de sang placentaire

Les thérapies utilisant les cellules souches ont plus de quarante ans d'existence puisque la première greffe de moelle osseuse a été pratiquée en 1969 par Edward Donnall Thomas, prix Nobel de médecine en 1990, en se fondant sur la recherche qu'il avait menée depuis les années cinquante. Or, on sait désormais que les greffes de moelle osseuse sont en fait des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Quatre mille neuf cent quatre-vingt-cinq greffes ont été pratiquées en France en 2011 [51].

L'idée d'utiliser les cellules contenues dans le sang de cordon ombilical est ancienne. Un article paru dans la revue *The Lancet* envisageait cette possibilité dès 1939 et la première tentative pour soigner par transfusion une patiente atteinte d'un cancer date de 1963. C'est seulement en 1988 que l'équipe du professeur Eliane Gluckman à l'hôpital Saint-Louis a établi le protocole désormais suivi en opérant avec succès la première greffe pour soigner un enfant de 5 ans atteint de la maladie de Franconi. Il s'agit d'un syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire entraînant une défaillance progressive et sévère de la moelle osseuse dont le traitement repose sur la greffe de CSH. Ce sont les CSH du sang de cordon de la sœur du patient, HLA compatible, qui ont permis de le guérir. Le Dr Gluckman a ainsi montré que le sang placentaire pouvait être considéré comme une alternative au don de moelle [9].

En 1994, l'équipe du Dr Kutzberg a pratiqué la première greffe de sang placentaire non apparentée, puis en 2000, ont eu lieu les premières greffes de sang de cordon non HLA compatibles. C'est donc d'abord vers les maladies du sang qu'ont porté, avec succès, les efforts thérapeutiques fondés sur le sang de cordon ombilical.

En 2005, une découverte thérapeutique a considérablement renforcé l'utilisation du sang de cordon comme alternative à la moelle osseuse. En raison de la relative facilité avec laquelle ils sont acceptés par l'organisme, les greffons de sang de cordon peuvent être combinés avant d'être greffés [14]. Ceci implique que la greffe, un

temps limitée aux enfants en raison de la taille du greffon, peut désormais être effectuée sur des adultes par combinaison de deux greffons.

Au total, la greffe de sang de cordon est utilisée aujourd'hui dans près de quatre-vingt-cinq indications thérapeutiques. Elle traite de nombreux cancers du sang (leucémies, lymphomes), des thalassémies et des drépanocytoses, des maladies auto-immunes et de nombreuses maladies rares [11]. En France, environ 126 000 personnes sont touchées chaque année par ces quatre-vingt-cinq maladies. En 2008, les greffes de sang placentaire représentaient 28 % des greffes non apparentées [43].

Les thérapies fondées sur l'utilisation du sang de cordon existent donc depuis de nombreuses années et vont vraisemblablement se multiplier au cours des prochaines années, bien au-delà des maladies du sang. Si la richesse cellulaire du sang de cordon est un élément déterminant de son succès thérapeutique, sa disponibilité n'est pas moins importante. Dans un avenir proche, le nombre de greffes d'USP est appelé à dépasser celui de moelle osseuse. Les thérapies issues du sang de cordon appellent donc l'implication de l'État qui doit agir en tant que force d'impulsion [40].

Ces évolutions permettent de comprendre la place du sang placentaire dans l'arsenal thérapeutique actuel.

3. La place du sang de cordon dans l'arsenal thérapeutique

Comme nous l'avons vu précédemment, la greffe de sang placentaire tend à se développer en France ainsi que dans le reste du monde, et prend une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique utilisant les cellules souches hématopoïétiques.

3.1. Avantages, limites et indications

3.1.1. Avantages

D'un point de vue thérapeutique, les greffons de sang placentaire apportent une meilleure tolérance immunitaire même en cas d'incompatibilité HLA que les greffons de moelle osseuse. Ils présentent également une meilleure accessibilité du prélèvement et une plus grande diversité des phénotypes, mais la reconstitution du système immunitaire est beaucoup plus lente et le nombre de cellules par échantillon plus restreint [8]. Du fait de la richesse cellulaire et de la grande disponibilité du sang de cordon, il est aujourd'hui la deuxième source de cellules souches hématopoïétiques parmi les greffes non intrafamiliales chez les enfants. Il est même majoritaire au Japon [45].

Les CSH du sang de cordon ombilical présentent de nombreux avantages par rapport à celles de la moelle osseuse. En effet, le recueil des CSH n'entraîne aucun risque ni douleur pour la mère et le nouveau-né. De plus, les unités de sang placentaire (USP) sont directement disponibles puisqu'elles sont préparées à l'avance, congelées et stockées : les greffons sont donc prêts à l'envoi et à l'emploi [48].

L'immaturité immunologique des CSH du sang placentaire est une caractéristique importante induisant plusieurs propriétés bénéfiques : ces CSH considérées comme « naïves », du point de vue immunitaire, sont responsables d'une diminution du taux des réactions du greffon contre l'hôte ainsi que de leur sévérité. Il est aussi constaté des exigences moindres de compatibilité HLA compte tenu de cette immaturité, ce qui rend possible la réalisation de greffes non HLA identiques et donne au receveur un plus grand nombre de chances d'obtenir un greffon. Il a été montré que les résultats des greffes de sang placentaire non apparentées sont superposables à ceux des greffes de moelle osseuse HLA identiques non apparentées [47].

La diversité HLA des USP pourrait être plus grande que dans les registres de donneurs volontaires car le recrutement des donneurs potentiels toucherait une population plus large et hétérogène ethniquement parlant. De plus, le risque de contamination virale à cytomégalovirus et à Epstein Barr virus est presque nul dans les greffes de sang de cordon [48].

3.1.2. Limites

La quantité de CSH présentes dans une USP est un élément pronostic de la réussite de la greffe ; il faut savoir qu'une USP en possède environ 10 fois moins que la moelle osseuse. Ceci est problématique, en particulier pour la greffe d'un adulte car le risque de non prise ou de rejet se voit majoré. En effet, la reconstitution médullaire est retardée ce qui occasionne une aplasie prolongée propice à la survenue d'infections opportunistes.

Par ailleurs, l'immaturité immunologique des CSH peut rendre l'effet de la greffe contre la leucémie moins efficace et entraîner des rechutes de la maladie. De plus, avec une greffe de sang de cordon, il n'est pas possible actuellement d'avoir recours à l'immunothérapie adoptive par injection de lymphocytes supplémentaires du donneur en post-greffe en cas de rechute, de rejet ou d'infection [8]. Au moment de la greffe, il n'est pas possible de savoir si le nouveau-né est atteint de pathologies génétiques encore inconnues ni de connaître les conséquences que cela pourrait engendrer chez le

receveur. Enfin, il y a moins de recul quant à la greffe de sang placentaire par rapport à la moelle osseuse.

3.1.3 Indications

L'allogreffe de CSH consiste à remplacer les cellules malades, mal ou non fonctionnelles de la moelle osseuse du patient par les cellules saines du donneur. Ceci va entrainer le repeuplement de la moelle en apportant une nouvelle hématopoïèse. Les principales indications de greffes de CSH sont les mêmes pour la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang placentaire et de nombreuses pathologies sont traitées par la greffe de CSH : les maladies malignes telles que les leucémies aiguës, les leucémies chroniques (myéloïdes, lymphoïdes et syndromes myélodysplasiques), les lymphomes (non Hodgkinien et maladie de Hodgkin) ou encore les myélomes multiples.

Certaines indications sont rares comme les tumeurs solides et les histiocytoses. Dans certains cas les cellules greffées vont avoir une action anti tumorale par l'intermédiaire des lymphocytes T immunologiquement compétents du greffon : c'est l'effet de la greffe contre la leucémie (GvL), dans lequel ces cellules reconnaissent les cellules tumorales résiduelles au traitement et les détruisent, mais aussi dans les maladies non malignes comme les aplasies médullaires constitutionnelles (maladie de Fanconi) ou acquises, les hémoglobinopathies (les formes sévères de thalassémies et drépanocytoses), les défauts congénitaux du système immunitaire et les maladies métaboliques (maladie de Gaucher). Pour le traitement de ces pathologies, il est nécessaire d'augmenter la quantité de CN et de trouver la meilleure compatibilité HLA entre le donneur et receveur [13].

3.2. Le Réseau Français de Sang Placentaire

La France est pionnière en matière de thérapie fondée sur le sang placentaire [9] et son savoir-faire est reconnu en matière de stockage des unités de sang placentaire,

or les objectifs de stockage sont insuffisants, seulement au 16ème rang mondial en 2008 [36]. Actuellement, le Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP) est insuffisant en France pour répondre aux besoins en greffons, ce qui amène à s'interroger sur ce retard en matière de nombre d'unités par habitant.

Le Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP) regroupe les banques françaises de conservation de sang de cordon**,** qu'elles dépendent de l'Etablissement Français du Sang (EFS) ou d'établissements publics hospitaliers, ainsi que des maternités partenaires de ces banques. Il appartient à l'Agence de la Biomédecine, en collaboration étroite avec l'EFS, de piloter ce réseau français de sang placentaire ainsi que sa stratégie d'extension. L'objectif est d'inscrire le Réseau Français de Sang Placentaire dans une démarche de qualité validée et formalisée à tous les niveaux depuis l'information à la femme enceinte jusqu'à la conservation du sang de cordon et la délivrance des greffons parfaitement sécurisés et suffisamment riches en cellules.

Le développement du réseau est financé par le « plan cancer 2 » annoncé par le Président de la République en 2009 [56]. L'ensemble des procédures mises en œuvre dans la collecte, la conservation et la répartition des greffons sont communes à l'ensemble du réseau et conformes aux normes internationales.

Dans les régions où le réseau est présent, les professionnels de santé peuvent déjà informer activement les femmes enceintes sur le don de sang placentaire Il existe différents types de banques en France selon les régions : elles peuvent être situées dans des sites de l'Etablissement Français du Sang (EFS) ou dans des établissements de santé du type CHU, ou Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). L'Agence de la Biomédecine, à travers le Registre France Greffe de Moelle, gère la base de données de l'intégralité des prélèvements de sang placentaire conservés en France [43].

Le sang de cordon collecté est conservé dans des banques agréées qui constituent le Réseau Français de Sang Placentaire [47]. Ce réseau est un groupe d'experts et de professionnels investis dans le don de sang de cordon. Ces banques recueillent les greffons de sang de cordon à partir d'un réseau de maternités autorisées par le ministère de la Santé. Cela permet de garantir la qualité des procédures et l'égal

accès aux soins pour l'ensemble de la population. La responsabilité et l'objectif de ces banques sont de mettre ces unités de sang de cordon à disposition de tout patient, quel que soit son pays d'origine, et à tout instant.

Jusqu'à présent, l'Agence de la Biomédecine avait pour objectif principal de favoriser l'augmentation du nombre de banques et de maternités prêtes à pratiquer le prélèvement de sang de cordon. En effet, si nous comptions trois banques en France en 2009, elles sont aujourd'hui douze à couvrir l'ensemble du territoire [50]. De la même façon, le nombre de maternités autorisées a été multiplié par 10 pour atteindre à la fin 2013 environ 76 établissements [50] *(cf. annexe I et II)*. Ces maternités accueillent environ 130 000 naissances par an, soit 25% des naissances en France.

Désormais, la volonté de développement du Réseau Français de Sang Placentaire s'inscrit avant tout dans une logique qualitative plus que quantitative. Aussi, dans le but de répondre au mieux aux besoins des patients, l'Agence de la Biomédecine va porter une attention particulière à la richesse des cellules contenues dans un greffon issu de sang de cordon, ainsi qu'à la diversité des profils génétiques recueillis. L'objectif est d'augmenter la diversité génétique des unités dans le registre et de couvrir 50 % des besoins nationaux. À cette fin, l'Agence de la Biomédecine finance depuis plusieurs années un important plan de développement des banques (réouverture d'anciennes banques ou création de nouvelles banques). L'appui du « plan cancer », qui a apporté en 2010 et 2011 d'importants crédits, a permis d'obtenir une réelle montée en charge de l'activité des banques soutenues [56]. Ce réseau continuera de s'accroître tout au long de l'année 2014. [43]

Sur le plan économique, le coût de l'importation des Unités de Sang Placentaire (USP) est élevé et l'EFS achète plus cher qu'il ne vend à l'étranger. Actuellement, 70% des unités greffées proviennent de l'étranger, pour un coût deux à trois fois supérieur [38]. Le taux de dépendance de la France était en 2007 de 64 %, ce qui, avec un coût moyen d'importation de 18 000 euros, a entraîné un déficit de 3,6 millions d'euros pris en charge par l'assurance maladie. Etant donné le coût de stockage des unités, soit 2 136 euros, le coût produit par les importations de greffons aurait pu permettre de stocker près de 1 700 unités supplémentaires en France [40]. Cependant rien ne garantit que

parmi ces unités supplémentaires se seraient trouvés les greffons dont avaient besoin les malades : l'autosuffisance ne signifie pas l'absence totale de recours à l'importation mais le retard français en matière de stockage ne fait que croître, et son coût avec lui.

Le développement du Réseau Français de Sang Placentaire permettrait de réduire les importations par l'ouverture de nouvelles banques mais le financement de ces banques publiques pose également problème. Le coût associé à l'ouverture et à la gestion d'une banque pour l'EFS comme pour les CHU n'est pas négligeable. Le coût de l'investissement en matériel spécifique permettant la congélation et la miniaturisation des unités est ainsi d'environ 250 000 euros, frais auxquels s'ajoutent ceux liés aux autres matériels, aux consommables et au personnel. L'EFS estime ainsi le montant de son investissement dans les banques de sang de cordon sur la période 1999-2005 à 9,9 millions d'euros. Il est donc impossible de constituer une banque sans faire appel à des fonds extérieurs à ceux de l'Agence de la Biomédecine. Cette situation est particulièrement contraignante pour les CHU. Ils sont dans l'obligation d'y consacrer des ressources importantes. Sachant qu'il est presque impossible d'équilibrer financièrement une activité de banque allogénique publique, il paraît utile de faire appel à l'entreprise privée pour venir abonder les frais de stockage. Nous ré-aborderons le sujet des banques privées et de leur statut en France dans une prochaine partie.

Le nombre relativement faible d'unités stockées a une conséquence directe en matière financière : il augmente la probabilité qu'il n'y ait pas de greffon compatible en France pour un malade. Il est alors fait appel à la solidarité internationale par l'importation de greffons référencés sur des registres.

3.3. Un réseau de solidarité internationale

Le besoin d'une collaboration internationale a été à l'origine de la création d'organisations centralisant les données relatives aux donneurs et aux unités de sang placentaire, ainsi qu'au suivi des patients greffés. Deux organismes ressortent de nos recherches.

La Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) est un exemple de ces associations. Partie d'une initiative de l'Immunobiology Working Party of the European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) en 1988, l'association a vu le jour en février 1989 et comportait alors les données de 8 registres. Basée aux Pays-Bas, elle coordonne le recensement des phénotypes HLA et autres données concernant les donneurs de cellules souches hématopoïétiques et de sang de cordon, ainsi que la redistribution de ces informations. En février 2014, la BMDW comprenait 74 registres de donneurs venus de 53 pays et 47 banques de sang de cordon venues de 32 pays. Tout registre confondu, la base de données du BMDW inclus près de 22,5 millions de donneurs et plus de 612 000 unités de sang placentaire à travers le monde, ce qui en fait la plus grande base de données au monde *(cf. annexe III)* [45]. Le but principal de cette organisation est de centraliser les informations et de les rendre plus accessibles aux praticiens et aux patients afin d'accroitre leur chance de trouver un donneur compatible en proposant une grande diversité de phénotypes HLA.

Créé en 1995 par le professeur Eliane Gluckman, le registre Eurocord [49] recueille, valide et analyse les données cliniques de suivi des patients greffés avec des unités de sang placentaire en Europe et autres centres de greffe dans le monde. En 2010, le registre Eurocord a intégré l'Agence de la Biomédecine, la reprise de sa gestion correspondant pleinement à la mission d'encadrement et d'évaluation de l'Agence. Depuis 2012 le registre Eurocord fait partie de la Direction Prélèvement-Greffe CSH [43]. Le faible nombre de greffes réalisées chaque année justifie ce besoin de recouper les résultats au niveau mondial.

Ce recensement des informations permet d'augmenter les chances des malades mais également de faire avancer la recherche. Si l'utilisation du sang placentaire dans le traitement des maladies du sang existe depuis plusieurs années et a fait ses preuves, les thérapies fondées sur l'utilisation du sang de cordon vont vraisemblablement se multiplier au cours des prochaines années vers d'autres indications. En effet la recherche sur les CSH ouvre des perspectives dans de nombreux domaines.

4. Recherche et perspectives

La thérapie fondée sur l'utilisation du sang de cordon existe depuis plus de 20 ans dans le traitement des maladies hématologiques [9]. Les cellules souches du cordon semblent aussi prometteuses pour de nombreuses applications extra-hématologiques [11]. Ces études sont actuellement à un stade préliminaire expérimental [36], mais ces essais présentent des premiers résultats encourageants.

4.1. Applications hématologiques

De nouvelles méthodes pour améliorer les résultats de la greffe de sang de cordon sont en cours de développement et de validation. Le but est surtout d'améliorer la probabilité de prise des neutrophiles et des plaquettes. Les principales stratégies en cours de validation sont les doubles greffes : l'expansion ex vivo de l'unité de sang de cordon, l'injection intra-osseuse de l'unité de sang placentaire, l'injection simultanée avec des cellules souches mésenchymateuses, des cellules souches périphériques haplo-identiques déplétées en cellules T ou des cellules T régulatrices. Les scientifiques espèrent que ces nouvelles techniques, ainsi que les études cliniques avec un plus grand nombre de patients, vont permettre d'améliorer les résultats de la greffe de sang de cordon ombilical et d'en faire bénéficier le plus grand nombre.

La greffe de sang placentaire non apparenté est utilisée depuis plusieurs années en l'absence de donneur HLA identique intrafamilial ou non apparenté. Au cours de l'année 2007, 28% des greffes de cellules souches hématopoïétiques non apparentées effectuées en France étaient des greffes de sang placentaire [43]. Cette proportion est de 37% chez l'enfant. Les résultats cliniques de la greffe de sang placentaire dépendent fortement de la quantité de cellules souches du greffon. Depuis la publication récente des résultats encourageants de greffes utilisant deux greffons de sang placentaire, le nombre de ces double-greffes augmente de manière très significative. Pourtant, en

2008, aucune étude ne permettait encore de comparer de manière fiable les résultats des double-greffes aux résultats des greffes utilisant un greffon unique.

En 2010, une étude de recherche clinique intitulée « étude prospective randomisée multicentrique comparant les résultats de la greffe d'une versus deux unités de sang placentaire chez des patients âgés de moins de 35 ans atteints de leucémie aigüe en rémission » a été approuvée et soutenue par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire ainsi que par le groupe Eurocord. Cette étude est actuellement toujours en cours. Le CHU de Rouen y participe en qualité de centre investigateur.

L'utilisation d'un double greffon de sang placentaire était initialement destinée à des patients qui n'avaient aucun greffon de sang placentaire suffisamment riche pour être utilisé seul. Au-delà de la démonstration de la faisabilité de cette stratégie, le bilan de l'expérience actuelle suggère que l'utilisation d'un double greffon peut modifier le pronostic en améliorant, par rapport aux greffes simples, la prise du greffon et le risque de décès iatrogène. Comme en témoignent les chiffres de l'Agence de Biomédecine, le nombre de doubles greffes de sang placentaire augmente en France de manière très significative: 55% des greffes de sang placentaire effectuées en France en 2007 étaient des double-greffes alors que cette proportion était de 45% en 2006, 21% en 2005, 6% en 2004 et 0% en 2003 [43] *(cf. annexe IV)*.

Pourtant, de nombreuses incertitudes persistent sur les bénéfices et risques éventuels de ces doubles greffons, incertitudes que seule une étude randomisée prospective est susceptible de lever. Jusqu'à présent, les quelques comparaisons rapportées sont rétrospectives et entachées de biais manifestes. Les conclusions sont loin d'être toujours concordantes. Ainsi, il n'est pas démontré que l'utilisation de deux greffons puisse diminuer le risque d'échec de greffe. D'autre part le risque potentiel d'une augmentation du risque de GvH (maladie du greffon contre l'hôte) et ses interactions avec la mortalité iatrogène, le taux de rechute et la survie globale doivent être évalués de manière adéquate. Enfin, on ignore quel pourrait être l'impact de l'utilisation d'un double greffon sur le coût financier de la transplantation. Compte-tenu du coût élevé des greffes de cellules souches hématopoïétiques et compte-tenu de l'engouement actuel pour les double-greffes, ce point mérite certainement d'être

éclairci. L'étude randomisée proposée donne l'opportunité d'une étude coût-efficacité parallèle, qui évalue l'efficacité selon les mêmes critères que l'étude clinique.

Si l'application hématologique est actuellement la plus développée, les recherches sur les cellules de sang de cordon ombilical montrent que les résultats sont largement à la hauteur des espérances et permettent d'envisager des évolutions prochaines dans le domaine de la médecine régénérative.

4.2. Applications extra-hématologiques

Le sang de cordon constitue une des sources possibles pour cette médecine régénérative qui peut concerner, compte tenu des recherches actuelles et des résultats enregistrés, un nombre croissant de maladies :

- neurologiques : maladies d'Alzheimer et de Parkinson ;
- cardiaques ;
- hépatiques ;
- diabète ;
- musculaires, etc.

La plasticité des cellules souches ombilicales, qualifiées de « pluripotentes », se rapproche de celle des cellules souches embryonnaires, avec l'avantage qu'elles n'induisent pas d'effet tumorigène après transplantation. De nombreuses équipes sont déjà parvenues à produire à partir du sang de cordon des tissus nerveux, de la peau, de l'os, du cartilage, des vaisseaux, du muscle squelettique, des cellules de foie, des tissus pancréatiques, des cellules cardiaques, des tissus pulmonaires, des cellules de cornée, etc. [3]

La greffe de peau chez les grands brûlés montre des résultats prometteurs. Ces résultats sont encore récents et requièrent de la prudence. Néanmoins, les applications

thérapeutiques pourraient à l'avenir porter sur les maladies cardio-vasculaires, les maladies neurodégénératives, les incontinences urinaires, l'ostéoporose, de nombreux cancers, des myopathies, des hépatites ou le diabète. Si, dans le futur, une seule de ces indications thérapeutiques se voyait confirmée au plan clinique, le stockage du sang de cordon se généraliserait rapidement pour répondre aux besoins des populations [8] [13].

La France se situe à la pointe des thérapies visant à reconstituer les os en cas de lésions particulièrement importantes, ou le derme des victimes d'irradiations et des grands brûlés [12]. Depuis 2002, le service du médecin en chef Lataillade à l'hôpital militaire Percy à Clamart a obtenu des résultats remarquables sur des blessures d'une particulière gravité en utilisant les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse, injectées au niveau de l'articulation qui se nécrose ou au niveau d'une fracture dans le but d'améliorer la consolidation. Celles-ci permettent la reconstruction de tissus osseux sur des fractures qui ne peuvent guérir spontanément, la réparation de lésions dues aux irradiations et la constitution de greffons de peau.

Un projet commun à plusieurs partenaires, dont l'Inserm, est en cours pour permettre d'isoler les cellules souches mésenchymateuses contenues dans le sang de cordon dont les effets devraient être particulièrement bénéfiques pour les malades : les cellules extraites du sang de cordon seront immédiatement disponibles en grand nombre, ce qui permettra un traitement rapide alors que le prélèvement et la mise en culture des cellules extraites de la moelle osseuse des malades eux-mêmes peut prendre jusqu'à quinze jours, et affecter les chances de survie.

Une fois encore, la richesse et la disponibilité de la ressource sont les facteurs qui renforcent l'utilité thérapeutique du sang de cordon. En dehors de ce cas précis, plusieurs équipes françaises et internationales travaillent sur les applications thérapeutiques liées au sang de cordon, parmi lesquelles celle du professeur Colin McGuckin à l'Université de Newcastle. Ce dernier est également le président du consortium Novus Sanguis qui se consacre particulièrement à la recherche dans ce domaine. Lors de son lancement à Paris, le 14 mai 2008, quatre principales voies d'avenir ont été tracées en matière thérapeutique : le diabète juvénile, la neurologie, les maladies du foie et du rein et la cardiologie. Au travers notamment de bio-implants

constitués à partir de cellules souches extraites du sang de cordon, différentes thérapies, dont certaines en sont déjà au stade de l'essai clinique (par exemple les bio-implants de valves cardiaques au Deutsches Herzentrum de Berlin qui offrent l'avantage de pouvoir être implantés dès la petite enfance et de grandir avec le porteur), pourraient voir le jour au cours des quinze prochaines années.

Se pose aussi la question de la conservation par un individu de ses propres cellules afin de se les faire greffer lorsqu'il en aura besoin. Jusqu'à aujourd'hui, les applications thérapeutiques de cellules autologues étaient quasi inexistantes, ce qui ne sera probablement plus vrai demain. Dans ce cadre, il convient de se demander si les avancées de la recherche justifient la conservation autologue du sang de cordon. En premier lieu, on rappelle qu'une telle démarche n'aurait qu'un intérêt limité concernant les greffes de cellules souches hématopoïétiques. En revanche, elle en a concernant la médecine régénérative. C'est pourquoi de nombreuses banques privées extrêmement rentables, puisqu'elles ne font que stocker, ont été ouvertes. En ce qui concerne la médecine régénérative, il existe déjà des premiers résultats très prometteurs dans le domaine du diabète, de l'épidermolyse bulleuse du nourrisson, des souffrances cérébrales néonatales, de certaines maladies enzymatiques hépatiques des maladies de la rétine, du traitement des brûlés. Du résultat de ces essais et de la comparaison avec ceux d'autres sources de cellules naîtra, dans un avenir proche, une expansion considérable du développement des biobanques. [11]

Il est également important de mentionner une application importante et immédiate des cellules souches sur laquelle travaille l'équipe du docteur George Uzan au sein de l'Inserm. En matière de pharmacopée, que ce soit par l'intermédiaire de la constitution de tissus en laboratoire ou sur les cellules souches elles-mêmes, il est désormais possible d'effectuer des essais de médicaments sans avoir recours à des modèles vivants [3]. Les résultats sont donc plus fiables, car effectués sur des cellules humaines, et plus conformes aux principes éthiques.

4.3. Rôle de l'État

Le rôle de l'État est essentiel en matière de développement des thérapies utilisant le sang de cordon. Il doit ainsi avoir un rôle d'impulsion, être garant d'une politique de santé publique vigilante et tournée vers l'avenir ainsi que de la place de la France dans un contexte de concurrence scientifique devenue mondiale. Il doit également garantir la pleine information des citoyens afin de les prévenir contre toute illusion dangereuse.

Le développement de la recherche sur le sang de cordon et des thérapies cellulaires est lié depuis l'origine aux politiques étatiques. C'est la nécessité de se préparer à une éventuelle guerre nucléaire qui a favorisée le financement public des recherches sur le sang de cordon dans les années soixante aux États-Unis, car il constitue une ressource facilement collectable et mobilisable pour soigner les irradiés dont les tissus doivent être régénérés. Mais l'action de l'État ne se cantonne pas, fort heureusement, à l'anticipation des conflits. Elle doit aussi construire l'avenir en ayant à cœur le souci de préserver la vie des malades et la place de la France au premier rang des sciences de la vie.

Il est frappant de constater comment les pays d'Asie se sont saisis de la question des cellules souches somatiques pour allouer les moyens nécessaires à leur utilisation. Au Japon, en Corée et en Chine, des instituts spécifiques dotés de moyens importants ont été créés pour prolonger les découvertes des scientifiques nationaux. Le nombre de centres de recherches sur les cellules souches d'importance mondiale recensés par l'université du Minnesota en 2004 fait apparaître cette tendance ainsi que la prédominance des États-Unis en la matière. À la suite de l'annonce, en 2007, des résultats obtenus par le professeur Yamanaka en matière de reprogrammation des cellules souches adultes pour leur redonner les capacités de pluripotence que l'on trouve d'ordinaire dans les cellules souches embryonnaires, le gouvernement japonais a annoncé un programme de financement de 10 milliards de yens (plus de 65 millions d'euros) sur cinq ans et la création d'un grand centre de recherche à l'université de Kyoto.

Aux États-Unis, un appel à projet spécifique a été lancé en décembre 2007 par le National Institute of Health (NIH) pour des projets utilisant les cellules souches reprogrammées. Au cours de l'année 2007, le NIH a financé des projets relatifs aux cellules souches somatiques pour plus de 200 millions de dollars. En Allemagne, le ministère de la recherche a annoncé un doublement des fonds alloués à la recherche sur la reprogrammation des cellules souches qui passe de 5 à 10 millions d'euros par an.

En France, aucune mesure de ce type n'a été prise. Sur la période 2005-2007, l'Agence Nationale de la Recherche a financé quatorze projets relatifs aux cellules souches somatiques pour un montant total de 7,467 millions d'euros. Par ailleurs, les informations communiquées par le ministère de la recherche [55] indiquent qu'environ trente-six laboratoires français travaillent actuellement sur la question des cellules souches somatiques avec un budget global de 3,671 millions d'euros par an. Le retard de notre pays est actuellement important et une impulsion politique forte est donc nécessaire pour maintenir la France parmi les acteurs majeurs de la recherche sur les cellules souches somatiques.

Ainsi, l'intérêt thérapeutique des cellules extraites du sang de cordon étant désormais scientifiquement établi et la nécessité d'une politique publique en la matière soulignée, il est nécessaire de s'intéresser aux nombreuses questions, légales et éthiques que ceux-ci soulèvent.

5. Législation

5.1. Législation française

Avant la révision de la loi de bioéthique de 2011, le sang de cordon était considéré comme un simple déchet anatomique sans statut juridique, mais il était déjà prélevé et donc utilisé avec une valeur économique importante. Suite à l'adoption de cette loi, ce sang a maintenant un statut équivalent à celui du sang circulant, donc un statut juridique avec la conformation de son utilité en termes scientifiques et un réel potentiel économique.

Selon le Code de la Santé Publique, article L1241-1, modifié par la loi de Bioéthique de 2011 [27], « le prélèvement de cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire ainsi que de cellules du cordon et du placenta ne peut être effectué qu'à des fins **scientifiques** ou **thérapeutiques**, en vue d'un don **anonyme** et **gratuit**, et à la condition que la femme, durant sa grossesse, ait donné son consentement par écrit au prélèvement et à l'utilisation de ces cellules, après avoir reçu une information sur les finalités de cette utilisation. Ce consentement est révocable sans forme et à tout moment tant que le prélèvement n'est pas intervenu. Par dérogation, le don peut être dédié à l'enfant né ou aux frères ou sœurs de cet enfant en cas de nécessité thérapeutique avérée et dûment justifiée lors du prélèvement. » En France, le don de sang placentaire est donc soit allogénique soit intrafamiliale, toute autre utilisation de ces cellules étant illégale.

Ces dernières années le don de sang de cordon s'est fait connaitre auprès du grand public au travers des médias par le développement de banques de sang privées à but lucratif, réalisant un stockage en vue d'autogreffe. En 2009, les professionnels de la naissance se sont associés à la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire et à la Société Française d'Hématologie pour s'opposer au développement de ces sociétés à but lucratif [35]. En effet, la greffe autologue ne sert aucun intérêt

thérapeutique et va à l'encontre des principes de solidarité et d'égalité d'accès jusqu'alors défendus par les lois de Bioéthique. Elle fait courir le risque d'une vraie dérive mercantiliste. Certaines banques privées de sang, venues d'autres pays européens, tentent de s'installer en France. Elles proposent leurs services, moyennant un chèque de 1 000 à 6 000 euros, selon les établissements. Dans le monde, elles sont ainsi une dizaine à assurer le prélèvement du sang et sa conservation pendant vingt-cinq ans, pour un usage personnel ou intrafamilial. En Angleterre, plus de 30 000 parents y ont déjà souscrit [40]. En France, les pouvoirs publics s'y refusent. Que faire alors devant ces nouvelles demandes ? Par ailleurs, pour effectuer cette conservation dans les pays qui l'autorisent, ces sociétés privées proposant la conservation du sang placentaire pour soi-même demandent aux parents de transporter ou d'envoyer par colis le sang de cordon prélevé. Cette pratique est illégale puisqu'elle va à l'encontre des dispositions de conservation et de sécurité sanitaire définies par les articles L. 1235-1 et L. 1245-5 du code de la santé publique, et est punie par le code pénal (article 511-8 à 511-8-2 du code pénal) [53].

En revanche, les professionnels de la naissance et les hématologues pensent indispensable de promouvoir le don de ces cellules souches de cordon à visée altruiste, pour permettre la réalisation des greffes allogéniques dont le nombre et l'efficacité augmentent. Ces greffes allogéniques ont largement démontré, depuis des années, qu'elles permettaient de sauver des vies. Pour répondre aux véritables besoins de santé publique, l'un des enjeux est de développer le réseau de maternités associées aux banques publiques de sang de cordon, existantes et à venir. Les professionnels de la naissance sont déjà activement impliqués dans ces actions, dans le cadre de leur mission d'information complète et honnête des familles.

Interrogés en 2002 par la Direction générale de la santé publique sur les banques de sang de cordon autologues, l'Académie nationale de médecine, dans son rapport du 19 novembre 2002, et le Comité consultatif national d'éthique, dans son avis n° 74 du 12 décembre 2002, se sont déclarés contre la création de banques commerciales privées ayant pour objet le prélèvement et le stockage de sang de cordon pour un usage strictement personnel. Ces deux instances ont alors souligné l'absence d'indication

thérapeutique à la conservation du sang de cordon d'un enfant pour lui-même. Plus récemment, le 10 décembre 2009, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français a publié un communiqué dans le même sens, qui déconseille « *aux professionnels de la naissance d'accepter de faire des prélèvements de sang de cordon en vue d'une conservation autologue dans une banque privée, à la demande des parents* » et qui « *encourage le don gratuit et bénévole de sang de cordon pour alimenter des banques publiques* » [35].

Certains dénoncent le retard pris par la France en matière de conservation qui pourrait être lié à l'interdiction des banques privées. Ces critiques conduisent à s'interroger sur les normes et sur la pratique à l'étranger.

5.2. Législation comparée

Nous avons donc examiné la situation dans plusieurs pays européens – l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas et le Royaume-Uni – ainsi qu'aux États-Unis et au Canada.

Pour chacun des pays retenus, les deux points suivants ont été analysés :

- le statut du sang placentaire ;
- le statut et le degré de développement des banques de sang placentaire.

La France, qui est l'un des rares pays à avoir opté pour une conservation uniquement allogénique, se retrouvait ainsi en 2009 au second rang mondial pour la fourniture d'unités de sang de cordon, en proportion de son stock [38].

Il existe plus d'une cinquantaine de banques dans le monde conservant près de 300 000 unités de sang placentaire accessibles pour des greffes allogéniques. Au Japon 27 000 unités de sang placentaire sont conservées dans 11 banques publiques, 14 000 en Italie et 16 000 en Espagne. La France importe régulièrement des greffons de l'étranger, ce qui revient en moyenne à 18 000 euros pour 2 200 euros de coût de stockage par unité [58].

L'étude des exemples étrangers montre que le sang placentaire est explicitement pris en compte par la législation. Selon les cas, il est considéré comme un médicament, un tissu ou un produit sanguin. S'agissant de sa conservation, deux groupes de pays apparaissent.

Dans le premier, les textes sont muets sur le statut des banques de sang placentaire. Ce modèle, retenu par l'Allemagne, le Danemark, les Pays-Bas, la Pologne, le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis, se traduit par la coexistence de banques publiques et de banques privées. Dans le second, les textes déterminent plus ou moins explicitement le statut des banques de sang placentaire. Ce groupe est représenté par la Belgique, l'Espagne et l'Italie. La législation de ces pays était initialement caractérisée par l'interdiction des banques privées, mais elle évolue progressivement pour admettre ces dernières, qu'elle contraint toutefois au respect de certaines obligations.

Dans la plupart des pays étudiés, les textes permettent la coexistence des banques publiques et des banques privées de sang placentaire, voire l'émergence de banques mixtes. En Allemagne, au Danemark, aux Pays-Bas, en Pologne, au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis, la loi subordonne le fonctionnement des banques de sang placentaire à la seule détention d'une autorisation administrative. Comme elle ne se prononce pas sur le statut de ces établissements, elle permet la coexistence des banques privées et des banques publiques. Ainsi, en Allemagne, on dénombre à ce jour quatre banques publiques, parmi lesquelles celle de Düsseldorf, qui est la plus importante d'Europe et qui détient plus de 13 500 unités. Il y a également sept banques privées, qui collectent le sang placentaire dans environ 95 % des maternités. La plus importante conserve actuellement quelque 50 000 unités. Aux Pays-Bas, le réseau public, constitué par deux établissements de stockage alimentés par les prélèvements effectués dans plusieurs maternités de quatre villes, coexiste avec plusieurs banques privées. Il en va de même au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis.

En revanche, au Danemark, la conservation du sang placentaire s'effectue uniquement dans des banques privées, car les autorités sanitaires ont décidé de ne pas créer de banques publiques, mais de développer la coopération entre les plus grands hôpitaux du pays et la banque publique finlandaise, qui couvre les besoins de tous les

pays scandinaves. Il faut souligner que le régime d'autorisation n'est pas nécessairement uniforme : en Allemagne et aux États-Unis, il varie selon que le stockage est réalisé dans la perspective d'une autogreffe ou d'une greffe sur autrui. Dans le second cas, la conservation des unités de sang placentaire est soumise à des règles plus strictes.

En Allemagne et au Royaume-Uni, les banques privées diversifient depuis peu leur offre. En Allemagne, plusieurs d'entre elles proposent à leurs clients l'option du don à un tiers compatible. Au Royaume-Uni, l'année 2007 a vu la création de la première banque mixte, à la fois publique et privée, qui propose de conserver le sang placentaire en deux échantillons, l'un destiné à un usage personnel et l'autre accessible à tout demandeur. De la même façon, au Canada, une banque privée a, parallèlement à son activité traditionnelle, développé un programme de dons, grâce auquel elle stocke des unités de sang placentaire qui sont mises à la disposition de tout demandeur.

La Belgique, l'Espagne et l'Italie assouplissent progressivement leur législation, qui interdisait initialement les banques privées de sang placentaire. En Espagne, le décret royal du 10 novembre 2006 sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine, a supprimé l'interdiction des banques privées de sang placentaire. Toutefois, ce texte donne la priorité à l'intérêt général, car les banques privées ne peuvent pas avoir de but lucratif et, en cas de besoin, elles ont l'obligation de céder au réseau public les unités qu'elles stockent. Il convient par ailleurs de souligner l'importance du réseau public espagnol, qui repose sur sept banques de sang placentaire, la couverture de chacune correspondant en général à une communauté autonome. Actuellement, quelque 30 000 unités sont stockées, mais le plan national pour le sang de cordon, présenté par le ministre de la santé au début de l'année 2007, vise à faire passer ce chiffre à 60 000 en 2015.

La légalisation des banques privées, déjà réalisée en Espagne, devrait l'être prochainement en Italie et en Belgique. En Italie, depuis le début de l'année 2008, la loi permet le stockage du sang placentaire à des fins personnelles ainsi que la création de banques privées sur le sol italien, mais les dispositions réglementaires nécessaires à sa

mise en œuvre n'ont pas été adoptées. Au contraire, l'ancien dispositif, dont l'application devait cesser le 30 juin 2008, a été reconduit jusqu'au 28 février 2009, de sorte que le monopole public persiste jusqu'à cette date. Les personnes qui souhaitent conserver le sang placentaire de leurs enfants pour une éventuelle autogreffe doivent donc s'adresser à des établissements étrangers. En Belgique, le vide juridique qui règne actuellement a permis à une banque privée de s'implanter. En effet, l'arrêté royal du 23 décembre 2002 qui interdisait les banques privées et le stockage en vue d'une utilisation personnelle a été annulé par la juridiction administrative. Afin de clarifier la situation, le ministre de la santé a présenté en conseil des ministres le 25 avril 2008 le projet de loi sur l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications humaines ou à des fins de recherche scientifique. Ce texte autorise les établissements privés, à condition qu'ils soient rattachés à une banque publique. En outre, il subordonne tout stockage au bénéfice d'un receveur identifié au fait que le greffon reste à la disposition des banques publiques. Les dispositions ont été reprises dans une proposition de loi, qui a été déposée au Sénat le 24 juin 2008, adoptée le 18 juillet 2008 et transmise à la Chambre des représentants, en vue de son adoption définitive.

Le Parlement Européen a récemment recommandé aux États-membres de prendre les mesures nécessaires pour encourager les dons volontaires non rémunérés et d'interdire les incitations financières dans le cadre de dons de cellules et de tissus. Le rapport, élaboré par la Britannique Marina Yannakoudakis, soutient que les dons de tissus et de cellules doivent être volontaires, non rémunérés et avoir lieu en toute transparence [58]. Elle critique ainsi les récentes mesures outre-Atlantique, qui prévoient de rémunérer les dons de cellules souches. Le rapport prône la mise en place de normes communes pour les banques de dons, qu'elles soient publiques ou privées. Cela faciliterait les échanges et donc la disponibilité des tissus et cellules.

Cette résolution souligne la valeur des accords bilatéraux qui aident les pays à combler les pénuries de tissus et de cellules en général et à trouver un donneur compatible lorsque cette recherche est infructueuse à l'échelle nationale. Le rapport met en outre en avant les avantages potentiels de l'utilisation de cellules souches pour la médecine. Il affirme que les banques publiques et privées de cordons

ombilicaux/cellules souches devraient mieux coopérer et que les États membres devraient fournir un cadre réglementaire en vue de veiller à ce que les banques opèrent de manière totalement transparente et sûre.

L'absence de banques privées de sang placentaire apparait donc comme une exception française qui pourrait expliquer le retard pris en matière de nombre d'unités stockées. En 2008, la sénatrice M.-T. Hermenge proposait deux solutions à ce problème [40]. Premièrement, elle envisageait la création de banques « mixtes » sur le modèle espagnol, à la fois privées et solidaires, soumises à une réglementation stricte garantissant la qualité des greffons. Les parents pourraient alors conserver à titre privé le sang de cordon de leur enfant, tout en laissant aux hôpitaux l'opportunité de puiser dans ces stocks en cas de nécessité. Deuxièmement, elle évoquait la possibilité d'une activité de stockage privé au sein des banques publiques, leur permettant ainsi de faciliter leur financement. Cette deuxième proposition est attaquable moralement. Elle part du principe que certains couples, même bien informés, feront le choix de la conservation autologue. Comment une banque publique pourrait-elle proposée un stockage autologue tout en sachant pertinemment que ce stockage ne sert aucun intérêt thérapeutique pour l'enfant et pour sa famille ? N'est-ce pas là jouer sur les espoirs des gens ? De plus, le modèle espagnol montre que ce système ne fonctionne pas. Face au risque de voir leurs greffons utilisés par les hôpitaux publics, beaucoup de parents préfèrent délaisser les banques mixtes et expédier leurs échantillons dans des banques privées étrangères. Plusieurs instances hexagonales, comme le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) et le conseil d'orientation de l'Agence de la Biomédecine, se sont prononcées contre l'ouverture de banques privées autologues en France.

Toutes ces évolutions législatives, que ce soit en France ou dans le reste du monde sont avant tout guidées par des considérations éthiques.

6. Ethique

Initié par le corpus hippocratique et le *primum non nocere* « avant tout ne pas nuire », la relation médicale est basée sur le fait de soigner en étant bienfaisant, donc bénéfique et surtout non-malfaisant. Suite au savoir des anciens puis aux procès de Nuremberg, de la déclaration d'Helsinki et de la loi Caillavet de 1976 relative au don d'organe et au consentement, les fondements de l'éthique médicale ont été définis selon : l'autonomie sur la base d'informations exhaustives et correctes ; la justice et la solidarité concernant l'accès équitable aux services de soins et de santé ; la bienfaisance et la non-malfaisance ; l'équité.

Dans le cas particulier du don de sang placentaire, l'absolu éthique est respecté par la non malfaisance du recueil du sang, non intrusif et indolore [4] [5]. Bien que de prime abord le don de sang de cordon ne semble pas soulever de problème éthique majeur du fait de la nature de son prélèvement, il amène à se poser de nombreuses questions. Comme l'exercice de législation comparée l'a démontré, il existe de nombreuses disparités au sein de l'union européenne, mais également dans le monde concernant le positionnement des états vis-à-vis du statut du sang placentaire, ainsi que de l'existence de banques privées en vue de greffe autologue et de leur réglementation. L'origine de ces disparités ne relèverait-elle pas de considérations éthiques ?

6.1. Philosophie du don

Le don est « l'action de donner, de céder gratuitement et volontairement la propriété d'une chose ». Selon cette définition du « Trésor de La langue Française », le don est un acte actif, donc volontaire et conscient.

En France, la *loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain* [28] a inséré dans le code civil des dispositions d'ordre public – applicables à tous – qui

définissent les principes généraux garantissant le respect du corps humain. Ce respect trouve son fondement dans la primauté et la dignité de la personne, principe que consacre explicitement l'article 16 du code civil. Le respect du corps humain s'étend par ailleurs aux éléments et produits détachés du corps humain. C'est leur origine qui justifie cette extension, car, en eux-mêmes, les éléments et produits détachés du corps ne sont pas constitutifs d'une personne. Le code de la santé publique a également fixé des principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Les principes fixés par la loi, parallèles à l'inviolabilité et à la non patrimonialité du corps humain, concernent le **consentement du donneur**, la **gratuité** et l'**anonymat** du don à partir du corps humain. On peut ajouter à ces principes généraux **l'interdiction de la publicité**, la **sécurité sanitaire** et la **biovigilance** [58].

En France, le don de sang, de moelle osseuse, de cellules souches, d'organe ou encore d'ovule est un acte purement volontaire, désintéressé, anonyme et gratuit. L'existence même de banques privées de conservation autologue de sang placentaire va à l'encontre de la philosophie du don comme définie ci-dessus par la loi française. En introduisant une valeur commerciale dans le don elle fait ainsi d'une démarche altruiste, une démarche purement individualiste.

Les principes d'égal accès aux soins et de non patrimonialité des parties du corps humain restent deux principes cardinaux des lois de bioéthique en France, garantissant la mutualisation des greffons à travers les dons anonymes et gratuits.

La conservation autologue par des banques privées bafoue également la notion de consentement éclairé, relativement récente en médecine.

6.2. L'information et le consentement

Le consentement à un prélèvement doit être **libre**, c'est-à-dire en l'absence de contrainte, et **éclairé**, c'est-à-dire précédé par une information. L'information puis le consentement sont des moyens de remédier à la fameuse dissymétrie relationnelle

existant entre le médecin qui sait et le patient qui ignore dans un souci de transparence et de qualité des soins.

Aux termes de la loi Kouchner du 4 mars 2002, le malade devient acteur de cette décision puisqu'il prend avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et préconisations qu'il lui fournit, toute décision concernant sa santé (Code de Santé publique L. 1111-4) [53].

Au vu des données actuelles de la science, la greffe autologue ne sert aucun intérêt thérapeutique. Des études réalisées chez des enfants atteints de leucémies ont montré que leur sang de cordon, qui avait été conservé, portait la trace génétique de leur maladie. En conséquence l'utilisation de ces greffons reviendrait à leur réinjecter la maladie elle-même. Les banques privées jouent sur les craintes, les inquiétudes des parents et les imprécisions scientifiques par une information partielle, incomplète, voire mensongère.

Les greffes autologues de sang de cordon ont un rôle très limité dans le traitement de maladies touchant la moelle osseuse ; elles ne sont pas indiquées dans le traitement des leucémies aiguës ou chroniques, ou encore de syndromes myélodysplasiques. Par ailleurs, les greffes autologues ne présentent aucun avantage pour le traitement de maladies génétiques ou métaboliques [11]. Entre 1988 et 2007, une étude clinique a permis d'observer que parmi 3 372 greffes de sang de cordon répertoriées dans 43 pays, seulement trois étaient autologues [43]. D'autres études ont démontré la présence de mutations génétiques dans le sang de cordon d'enfants ultérieurement atteints de leucémies : dans de tels cas, une greffe autologue de sang de cordon serait contre-indiquée car elle consisterait à administrer de nouveau la maladie au patient. [50]

L'immense potentiel thérapeutique offert par les cellules souches extraites du sang de cordon doit par ailleurs faire l'objet d'une information complète et transparente pour la population. Ce devoir d'information incombe à l'Etat. En effet, il paraîtra rapidement intolérable aux familles que le cordon ombilical soit traité comme un simple déchet opératoire dès lors qu'elles sauront qu'il pourrait permettre de traiter les

maladies déclarées et futures de leurs proches. Or, une information parcellaire sur l'état de la recherche médicale, des thérapies existantes et des protocoles de collecte est de nature à entraîner des dérives liées à l'insatisfaction et ouvrant la voie à une exploitation de l'ignorance et des attentes déçues. Laisser entendre que le sang de cordon peut un jour sauver l'enfant ou un membre de sa famille, sans autre forme d'explication, ne peut que susciter la demande pressante des familles qui souhaitent garantir la santé et la survie des leurs. Si elles ne disposent pas, sur le territoire national, de la possibilité de faire prélever et stocker le sang du cordon ombilical dans des conditions acceptables pour elles, il est plus que probable que l'on assistera au développement d'exportations dans des conditions ne répondant pas aux critères de qualités et de conservation.

Les auditions menées en 2008 par le Sénateur M.-T. Hermange [40] ont révélé l'amorce de ce phénomène qui repose sur quelques praticiens complaisants ou intéressés et sur des entreprises étrangères n'hésitant pas à faire illégalement de la publicité en France et spécialement dans les zones frontalières. L'ignorance dans laquelle se trouvent les familles sur le danger de telles pratiques est doublement dommageable. D'une part, le risque de pure et simple escroquerie est important puisque la collecte de sang ne se fait pas selon un protocole validé et que l'exportation ne peut pas s'effectuer dans des conditions permettant la bonne conservation des cellules. Au final, les frais demandés par les collecteurs, qui peuvent s'élever jusqu'à 3 500 euros, ne correspondent à aucun service rendu puisque le prélèvement sera inexploitable.

Seules les familles les mieux informées et les plus fortunées peuvent se permettre de contourner en toute sécurité l'absence d'une politique française de conservation du sang de cordon, par un accouchement à l'étranger ou par une exportation illégale organisée avec le plus grand soin. À l'inégalité entre familles liée à la connaissance ou non de la possibilité médicale du prélèvement vient s'en ajouter une nouvelle liée au niveau de revenus, qui paraît plus choquante encore dans le cadre d'une politique de santé publique [7]. Une information exacte sur les connaissances scientifiques et thérapeutiques liées aux cellules souches est également indispensable.

Ne pas informer revient à livrer les plus fragiles, les plus désespérés peut-être aussi, aux mains des moins scrupuleux. La responsabilité potentielle de l'État est donc doublement engagée, car son inaction laisse se développer des approximations plus ou moins pernicieuses et pourrait un jour s'analyser comme une perte de chance pour les familles françaises n'ayant pu faire stocker le sang du cordon ombilical si des thérapies autologues ou intrafamiliales venaient à être développées, compte tenu des avancées de la recherche.

Actuellement, un nombre limité de sages-femmes réalise les prélèvements de sang de cordon, mais au vu du développement du Réseau Français de Sang Placentaire un nombre croissant de professionnels va être confronté aux demandes des femmes enceintes et à l'ouverture de cette activité dans leur maternité [29]. Nos recherches ont également permis de constater que la Normandie est absente du Réseau Français de Sang Placentaire. Au CHU de Rouen, le don se pratique de façon ciblée, intrafamiliale, en vue d'une greffe virtuelle ou réelle. Ce type de don est assez rare et les professionnels y sont donc peu confrontés. La sage-femme, interlocuteur privilégié de la grossesse et de l'accouchement, est au centre du prélèvement et de l'information à la patiente, ce qui soulève la problématique de la formation des sages-femmes et des étudiants sages-femmes et pas seulement dans les maternités rattachées au réseau. En tant que professionnels de la naissance, nous sommes déjà fortement sensibilisés aux dons de produits du corps humain (sang, gamètes...) et avons un véritable devoir d'information auprès des patientes concernant le don de sang de cordon et les dérives éventuelles des banques privées. L'Agence de la Biomédecine, avec la contribution du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), du Collège National des Sages-Femmes (CNSF) et de l'Etablissement Français du Sang (EFS), a réalisé un document destiné aux professionnels de santé, afin de leur apporter les informations validées par l'ensemble des experts, disponible sur le site de l'Agence de la Biomédecine [43] *(cf. annexe V)*.

Les cellules souches de sang de cordon pourront-elles, dans le futur, régénérer tous types de tissus ? Aucun résultat scientifique ne permet de l'affirmer à l'heure

actuelle, les recherches étant encore au stade expérimental, mais c'est sur ces fantasmes que jouent certaines banques privées.

L'information qui est à la base de la relation de confiance entre les professionnels de santé et le couple impose une connaissance et une formation adéquate de la part du corps médical qui est le seul rempart entre le patient et les dérives de marchandisation du corps humain.

Cependant ces dérives mercantiles ne sont pas le seul problème éthique soulevé par le don de sang placentaire.

6.3. Le « bébé double espoir »

La technique du double diagnostic préimplantatoire a été utilisée pour la première fois en 2001 par une équipe américaine. Cette technique appelée « saviour sibling » (frère ou sœur sauveur), a dans un premier temps été traduite en français par « bébé médicament » puis remplacée par « bébé double espoir ». Elle consiste en un double dépistage préimplantatoire (DPI) : le premier pour sélectionner un embryon sain, non porteur de la maladie de son aîné, le second pour sélectionner parmi ces embryons sains un embryon HLA compatible en vue de la greffe intrafamiliale. Le double DPI représente alors un espoir pour l'enfant à venir mais également pour l'aîné malade d'où le terme actuel de « bébé double espoir ».

En juillet 2002, le CCNE émet un avis [31] réaffirmant les principes fondateurs des premières lois de bioéthique de 1994 selon lesquels l'enfant ne doit jamais être conçu comme un moyen, faisant ainsi référence à la philosophie kantienne : *« Agis de façon telle que tu traites l'humanité, aussi bien dans ta personne que dans tout autre, toujours en même temps comme fin, et jamais simplement comme moyen. »*. Cet avis du CCNE stipule que « tout acte affectant un embryon doit avoir pour fin première son bien propre et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naitre » mais « permettre qu'un enfant désiré représente de plus un espoir de guérison pour son aîné, est un objectif acceptable s'il est second ».

Depuis 2004, la loi autorise par l'article. L. 2131-4-1 du Code de la Santé Publique, la possibilité de concevoir un enfant par DPI afin de soigner par greffe sans porter atteinte à son intégrité un premier enfant né et atteint d'une maladie génétique. Elle réaffirme également que le désir de grossesse doit primer chez les parents.

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 autorise désormais la pratique du double DPI, allant au-delà de l'avis du Conseil d'État et pérennisant ainsi une pratique autorisée à titre provisoire par la loi de bioéthique d'août 2004 dont le décret d'application publié au Journal officiel du 23 décembre 2006. Cependant, un encadrement strict subsiste. C'est l'Agence de Biomédecine, entre autres, qui est chargée de délivrer les autorisations au cas par cas. Cette agence autorisera également un double diagnostic préimplantatoire sur des cellules d'embryons conçus in vitro après avis de son conseil d'orientation et si la situation du couple concerné le justifie. Pour ce faire il faut que soit démontré le caractère incurable de la maladie de l'aîné pouvant entrainer un décès dans les premières années de la vie ainsi que la possibilité d'amélioration décisive de l'état de santé de l'enfant malade. Un consentement écrit et réitéré est également exigé du couple demandeur.

En France, le recours au double DPI reste donc exceptionnel. Pour l'instant, cette pratique concerne le soin des déficiences du système immunitaire. Les maladies concernées sont donc les maladies dont une transplantation de cellules souches de sang de cordon permettra une amélioration de l'état de santé, soit les maladies hématologiques citées précédemment (maladie de Franconi, drépanocytose, thalassémie...)

Plusieurs questions se posent alors. Que faire dans le cas où le DPI ne permet de sélectionner que des embryons sains mais non HLA compatibles ? Le couple est-il en droit de refuser le transfert d'embryons remettant ainsi en doute le désir de cet enfant en tant que fin ? Dans la pratique, on constate une réelle difficulté de ces couples face aux embryons non compatibles et au choix qui en découle.

La France a choisi de ne permettre cette pratique que pour les formes génétiquement transmissibles Or certains pays (quelques états des Etats Unis, la

Belgique, l'Angleterre...) ont permis cette pratique pour sélectionner un enfant compatible pour une greffe d'un enfant atteint d'une maladie non transmissible génétiquement ou non encore étiquetée. Ne peut-on pas craindre une fuite vers l'étranger, comme c'est déjà le cas pour la procréation médicalement assistée ou les interruptions volontaires de grossesse, du fait de l'absence de consensus à l'international ? [58]

La loi a voulu limiter le don au don de cellules du sang de cordon, c'est-à-dire sans atteinte à l'intégrité du bébé ainsi conçu. Or si trop peu de cellules ont pu être obtenues, ou si le premier don n'a pas réussi ou ne marche plus, un don de moelle osseuse sera forcément envisagé. Le bébé sélectionné devient alors le donneur privilégié pour l'autre enfant, qui parfois n'est pas totalement guéri et qui pourrait avoir besoin de don d'organe. Doit-on envisager une protection particulière de ces enfants compatibles nés par DPI pour éviter tout abus avant qu'il ne soit en âge de décider ?

Sur le plan psychologique, le double DPI affecte tous les membres de la famille : l'enfant conçu par ces techniques portant le poids de sa réussite ou de son échec, l'enfant sauvé ou non par son frère ou sa sœur qui porte le poids de cette « dette », et les parents qui portent également le poids de la réussite ou de l'échec de la procédure. Quelle place dans la fratrie pour ce « bébé sauveur» qui porte tous les espoirs et potentiellement les échecs ?

En poussant la réflexion encore plus loin, ne peut-on pas penser que du fait de la législation de cette pratique en France, certains couples se sentent obligés de se lancer dans ces techniques, soumis à une certaine pression sociale et à la volonté d'être de « bons parents » pour l'enfant malade ? N'ouvre-t-on pas là une voie à une nouvelle forme d'eugénisme ?

Le Conseil d'Etat remet au centre du débat l'enfant créé par cette technique eu égard aux questions éthiques majeures qu'il soulève. La greffe allogénique, qui a déjà largement fait ses preuves, se pose comme une alternative aux problèmes engendrés par le don intra-famillial et le double DPI. Le développement des banques de sang de

cordon permettrait d'obtenir davantage de greffons compatibles en élargissant les phénotypes HLA disponibles. Le développement de la recherche, du réseau français de sang placentaire et le principe de solidarité internationale se posent ici en solution.

Conclusion

La question du don d'organes est une priorité nationale et l'un des chantiers prioritaires de l'Agence de la Biomédecine. Le don de sang placentaire s'inscrit dans cette volonté de développement d'utilisation des produits issus du corps humain.

En tant que professionnels de la naissance, sensibilisés à ce problème, nous, les sages-femmes, avons un rôle primordial d'information auprès des patientes. Malgré cela, dans les maternités qui ne sont pas rattachées au Réseau Français de Sang Placentaire, les professionnels sont peu renseignés sur ce sujet.

Le don de sang de cordon, anonyme et gratuit, a fait la preuve de son utilité depuis de nombreuses années aussi bien pour son utilisation thérapeutique que pour la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques et ouvre de nombreuses perspectives.

Le développement du Réseau Français de Sang Placentaire est indispensable pour répondre aux besoins de la population grâce à une autosuffisance en nombre de greffons, ce qui ne signifierait pas l'absence totale de recours à l'importation mais permettrait également de répondre au devoir de solidarité internationale. De plus l'augmentation du nombre de dons pour la recherche permettrait à la France de rester compétitive dans la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques.

Le rôle de l'État est essentiel dans le développement des thérapies utilisant le sang de cordon, il doit avoir un rôle d'impulsion. Le développement du RFSP est un des points du dernier plan cancer, mais les moyens mis en œuvre sont-ils suffisants ? Le coût des banques privées est le principal frein au développement du Réseau Français de Sang Placentaire. Le système de financement des banques publiques pose la question de la place des banques privées à activité mixte en France, pour permettre un plus grand maillage du territoire. En effet les banques de stockage nécessitent un investissement initial et continu très important soulevant la question d'un partenariat privé/public, par l'implantation de banques privées respectant le principe de solidarité ainsi que les

normes de conservation en vigueur. L'implantation de ces banques privées en France permettrait d'éviter les dérives illégales à l'étranger, mais reste discutable d'un point de vue éthique.

L'État doit également garantir la pleine information des citoyens afin de les prévenir contre toute illusion dangereuse. En effet, il paraitra rapidement intolérable aux familles que le cordon ombilical soit traité comme un simple déchet opératoire dès lors qu'elles sauront qu'il pourrait permettre de traiter les maladies déclarées et futures de leur proches. Des campagnes d'information ne sont pas seulement nécessaires pour promouvoir le don altruiste mais le sont surtout pour protéger les familles de la publicité mensongère de certaines banques privées peu scrupuleuses qui pullule sur internet et sur les forums consacrés à la grossesse. Dans ces conditions, un consensus européen semble nécessaire.

Cette étude a permis la mise en évidence des problèmes éthiques que peut soulever une innovation scientifique telle que le double diagnostic préimplantatoire. Pour les plus hostiles, cette pratique remet en cause la dignité humaine, fondement de notre philosophie. Pour d'autres, au contraire, il s'agit d'une prouesse scientifique apportant une solution pour traiter des pathologies génétiques d'une particulière gravité. La réflexion autour de la légalisation de cette pratique a permis de comprendre quel était le besoin et comment la science y a répondu. Cependant, malgré les nombreuses divergences constatées vis-à-vis de la pratique du double DPI, un consensus apparaît : toute innovation scientifique doit faire l'objet d'une réflexion multidisciplinaire afin de garder le contrôle de la connaissance de l'Homme et de sa dignité. Le développement du don en France et de la solidarité internationale, ne seraient-ils pas la solution à ce problème éthique majeur, rendant la greffe intrafamiliale inutile grâce à une plus grande diversité phénotypique

Nous disposons actuellement d'un bel outil thérapeutique, efficace et accessible, plein de promesse pour l'avenir. Il incombe aux États de prendre leurs responsabilités pour éviter les dérives qui en découlent.

BIBLIOGRAPHIE

Livres

[1] TERRE (François), PUIGELIER (Catherine), BAECHLER (Jean) - Réflexions sur la loi bioéthique (Entretiens initiés par l'Académie des sciences morales et politiques, 21 mars 2011 à l'Institut de France) - Paris - Edition Mare & Martin - 2012 - 258 pages

[2] VAINCHENKER (William), REIFFERS (Josy) - Thérapie cellulaire - John Libbey - 2005 - 98 pages - Collection FMC / Hématologie

Articles

[3] CAEN (Jacques) - *Les cellules souches du cordon et du placenta : de la recherche aux applications thérapeutiques*, « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » - 2010 - Tome 194, n° 1 - pp. 141-152

[4] CAGNARD (Damien) - *Le don de sang de cordon : aspects éthiques, législatifs et médicaux. Quelle information pour un consentement éclairé ? Partie I,* « Les dossiers de l'Obstétrique » - janvier 2012 - vol. 39, n°411 - pp. 3-9

[5] CAGNARD (Damien) - *Le don de sang de cordon : aspects éthiques, législatifs et médicaux. Quelle information pour un consentement éclairé ? Partie II,* « Les dossiers de l'Obstétrique » - février 2012 - vol. 39, n°412 - pp. 13-17

[6] COUVERT, LE COZ, HASSLER, RIQUET - *Le double diagnostic préimplantatoire et ses conséquences : « Bébé-médicament » ou « Bébé du double espoir » ?*, « La Revue Sage-Femme » - Aout 2014 – vol.13, issue 4 – pp. 187-194

[7]FAVEREAU (Eric) – *Sang de bébé : le dilemme du cordon*, « Liberation » - 9 fevrier 2011

[8] FÜRST (Sabine, médecin) - *La greffe de sang de cordon ombilical*, « Bulletin infirmier du Cancer » - Juillet-Août-Septembre 2008 - Vol. 8, n° 3 - pp.76-79

[9] GLUCKMAN (Eliane) et al. - *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling,* « The New England Journal of Medicine » - 26 octobre 1989 - vol. 321, n°17 - pp. 1174-1178

[10] GLUCKMAN (Eliane), ROCHA (Vanderson), CHASTANG (Claude) - *Banques et transplantation de sang de cordon ombilical,* « Hématologie » – Juillet-Août 1997 - Vol. 3, n° 4 – pp. 324-329

[11] GLUCKMAN (Eliane) - *Les cellules souches du sang de cordon ombilical : utilisation actuelle et perspectives en médecine régénérative*, « Médecine Thérapeutique/ Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie » - Janvier-février 2009 - Vol. 11, n° 1– pp. 28-34

[12] KATZ (Gregory) - Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel, « Les Echos, supplément L'art d'entreprendre » - 19 juin 2008

[13] MILPIED (Noël) - *Greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire*, « Hématologie » - Avril 2006 – Vol. 12, numéro spécial - pp. 51-60

[14] MOALIC (Virginie), FEREC (Claude) - *La greffe avec sang de cordon*, « Médecine Thérapeutique » - janvier-février 2005 - Vol. 11, n° 1– pp. 18-22

[15] PETRINI (Carlo) - *Banque de sang cordonal en Europe : législation et implications éthiques*, « Revue générale de droit médical » - septembre2011 - n° 40 - pp. 171-195

[16] PETRINI (Carlo) - A comparative analysis of the opinions from European national and international ethics committees regarding the collection, storage and use of umbilical cord blood, « Blood Transfusion » - Juillet 2012 – vol. 10, n°3 - pp. 279-289

[17] RICHARD-GUERROUDJ (Nour) – *Sang de cordon: cellules en stock,* « Profession Sage-Femme » - novembre 2009 – n°160 – pp. 4-8

[18] SCRENCI (Maria), MURGI (Emilia), PIRRE (Guglielma), VALENTE (Elisabetta), GESUITI (Paola), CORONA (Francesca), GIRELLI (Gabriella) - *Donating umbilical cord blood to a public bank or storing it in a private bank: knowledge and preference of blood donors and of pregnant women*, « Blood Transfusion » - Juillet 2012 – vol. 10, n°3 - pp. 331-337

[19] *VIGNEAU (Daniel) - Sang de cordon ombilical : un rapport du Sénat dénonce le retard de la France,* « Dictionnaire permanent, bioéthique et biotechnologies » - 2008 - n°188 - pp. 6016-6017

[20] VIGNEAU (Daniel) - *Vers le développement des greffes de sang de cordon*, « Dictionnaire permanent, bioéthique et biotechnologies » - 2010 - n°200 - pp. 2-4

[21] VIGNEAU (Daniel) - *Quel avenir pour les banques de sang de cordon ?, «* Dictionnaire permanent, bioéthique et biotechnologies » -avril 2012 - n° 225 - pp. 4-5

[22] VIGNEAU (Daniel) - *Nouvel avis du CCNE sur le sang de cordon : une évolution à la marge, «* Dictionnaire permanent, bioéthique et biotechnologies » - mai 2012 - n° 226 - pp. 4-5

[23] VIGNEAU (Daniel) - *Don dédié de cellules du sang de cordon : le Conseil constitutionnel "botte en touche", «* Dictionnaire permanent, bioéthique et biotechnologies » - juin 2012 - n° 227 - p. 4

Textes officiels

[24] Circulaire n° DGS/PP4/2012/328 du 31 août 2012, *relative aux conditions d'utilisation du placenta, du cordon ombilical et des cellules qui les constituent* - Ministère des affaires sociales et de la santé

[25] Code de la Santé Publique Livre II : *don et utilisation des éléments et produits du corps humain*. Titres I à V

[26] Directive 2006/17/CE de la commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil *concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine*

[27] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 *relative à la bioéthique*

[28] Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 *relative au respect du corps humain*

Documents non publiés

Mémoires

[29] SANON (Sandy) - Don de sang de cordon : Vécu, information et motivations des Sages-Femmes - Mémoire du Diplôme d'Etat de Sage-Femme - Université Paris Descartes, Faculté de Médecine de Paris, Ecole de Sages-Femmes de Baudelocque, Groupe Hospitalier Cochin-Saint-Vincent de Paul - avril 2011

[30] TARDY (Maÿlis) - Dons de sang placentaire à l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble : Etude quantitative et qualitative de la productivité sur 2 mois en 2011 - Mémoire du Diplôme d'Etat de Sage-Femme - Université Joseph Fourier, U.F.R de Médecine de Grenoble, Département de Maïeutique - mai 2012

Autres sources

Avis du CCNE

[31] Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé - Avis n° 72 : Réflexion sur l'extension du diagnostic préimplantatoire – 4 juillet 2002

[32] Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé - Avis n° 74 : Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche - 12 décembre 2002

[33] Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé - Avis n° 117 : Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique - 19 avril 2012

Communiqués de presse

[34] Agence de la Biomédecine - L'Agence de la biomédecine lance www.dondesangdecordon.fr un site d'information de référence sur le don de sang de cordon – Communiqué de presse – 15 octobre 2012

[35] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Non aux sociétés à but lucratif incitant à la conservation de sang de cordon à visée autologue - Communiqué de presse- 10 décembre 2009

[36] Etablissement Français du Sang - Sang de cordon en France : 20 ans après la première greffe, quel état des lieux ? - Dossier de presse - 10 avril 2008

Entrevues

[37] GIRAUD (Christine, Docteur), NICOLAS (Corinne, Sage-Femme) - Interview à l'occasion de la création de la Banque de Sang placentaire de Poitiers - avril 2011

Rapports

[38] Agence de la biomédecine - Rapport annuel 2011, année de la révision de la loi de bioéthique

[39] Bone Marrow Donors Worldwide - Annual report 2011

[40] HERMANGE (Marie-Thérèse, sénatrice) - Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical - Sénat - 2008

[41] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé - Plan cancer 2009-2013 : Rapport d'étape au Président de la République - Juin 2010

[42] YANNAKOUDAKIS (Marina, membre du parlement européen, parti conservateur britannique) - Rapport A7-0223/201 : Dons volontaires et non rémunérés de tissus et de cellules - Parlement européen - 11 septembre 2012

Sites

[43] @ Agence de la Biomédecine - http://www.agence-biomedecine.fr/ - consulté en août 2014

[44] @ APM International, agence de presse spécialisée dans l'information à haute valeur ajoutée sur la médecine et les politiques de santé - http://www.apmnews.com/accueil.php - consulté en août 2014

[45] @ Bone Marrow Donors Worldwide - www.bmdw.org/ - consulté en août 2014

[46] @ Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé - http://www.ccne-ethique.fr/ - consulté en août 2014

[47] @ Don de Sang de Cordon / Agence de la Biomédecine - http://www.dondesangdecordon.fr/ - consulté en août 2014

[48] @ Etablissement Français du Sang - http://www.dondusang.net/ - consulté en août 2014

[49] @ Eurocord - http://www.eurocord.org/ - consulté en août 2014

[50] @ Fondation Générale de Santé - http://www.sangdecordon.org/ - consulté en août 2014

[51] @ France ADOT, fédération des Associations pour le Don d'Organes et de Tissus humains - http://www.france-adot.org/ - consulté en août 2014

[52] @ Institut Hospitalier Franco-Britannique, hôpital de Levallois - http://www.ihfb.org/fr/ - consulté en août 2014

[53] @ Legifrance, le service public de la diffusion du droit - http://www.legifrance.gouv.fr/ - consulté en août 2014

[54] @Le Quotidien du Médecin, journal numérique - www.lequotidiendumedecin.fr/ - consulté en août 2014

[55] @ Le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé - http://www.sante.gouv.fr/ - consulté en août 2014

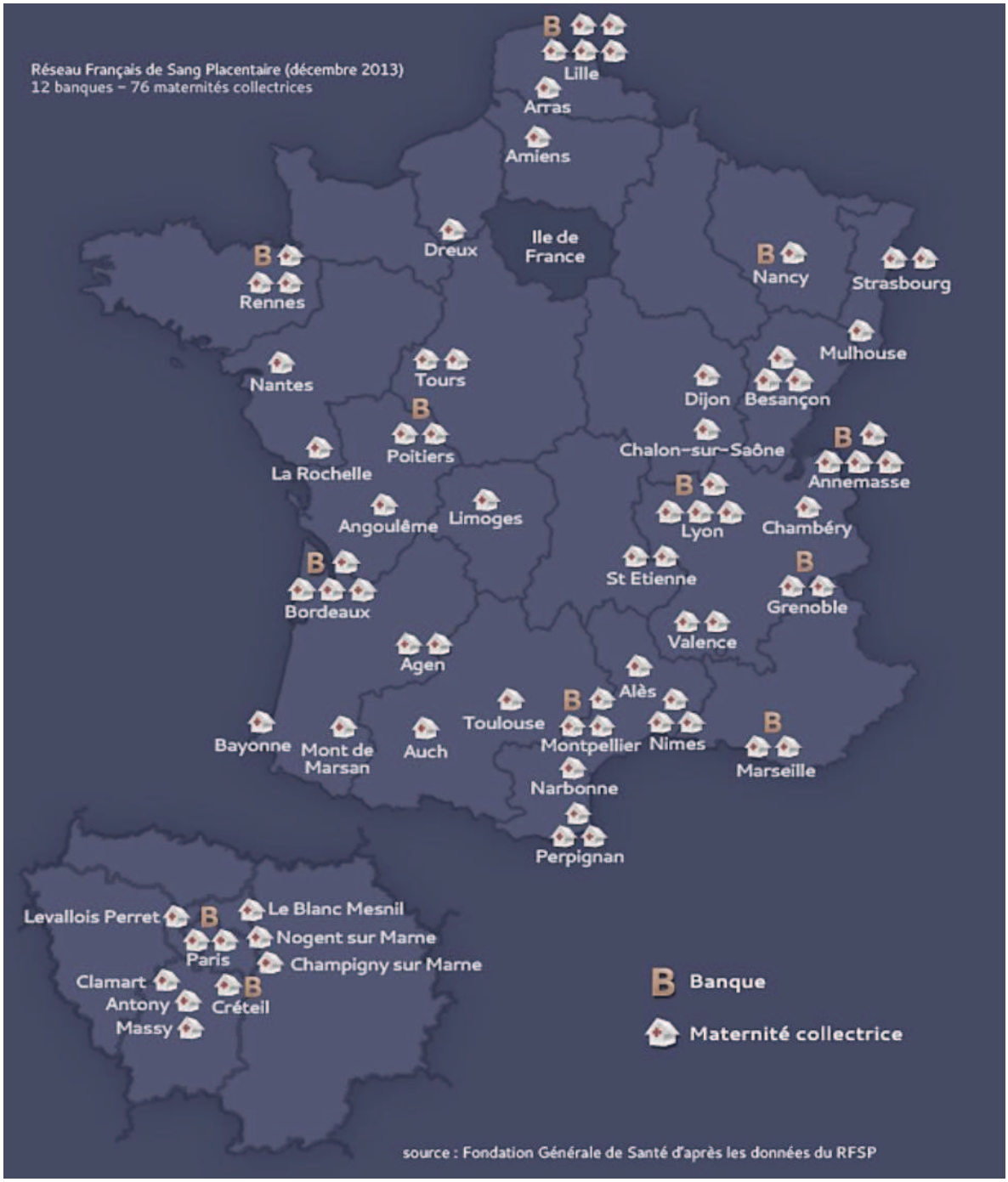
[56] @ Plan Cancer 2009-2013 / Ministère des Affaires Sociales et de la Santé - http://www.plan-cancer.gouv.fr/ - consulté en août 2014

[57] World Marrow Donors Association - http://www.worldmarrow.org/ - consulté en août 2014

[58] Etats Généraux de la Bioéthique - http://www.etatsgenerauxdelabioethique.fr/ - consulté en août 2014

ANNEXES

Annexe I :



Situation du Réseau Français de Sang Placentaire en décembre 2013

Source : Fondation Générale de Santé [50]

Annexe II :

Liste par région et département des maternités partenaires des banques de sang de cordon au mois d'avril 2013

Source : Agence de la Biomédecine [43]

Alsace : banque : EFS Besançon

- 67 - Schiltigheim : maternité du Syndicat Inter-hospitalier de la Communauté Urbaine de Strasbourg
- 67 - Strasbourg : maternité de l'hôpital Hautepierre
- 68 - Mulhouse : maternité du centre hospitalier Hasenrain

Aquitaine : banque : EFS Bordeaux

- 33 - Bordeaux : maternité du centre hospitalier universitaire (CHU) Pellegrin
- 33 - Bordeaux : maternité de la polyclinique Nord Aquitaine
- 33 - Lormont : maternité de la polyclinique Bordeaux Rive Droite
- 33 - Pessac : maternité de l'hôpital privé Saint Martin
- 40 - Mont de Marsan : maternité du centre hospitalier
- 47 - Agen : maternité du centre hospitalier
- 47 - Agen : maternité de la clinique Esquirol-Saint Hilaire
- 64 - Bayonne : maternité du CHIC

Bourgogne : banque : EFS Besançon

- 21 - Dijon : maternité de la clinique Sainte Marthe
- 71 - Chalon-sur-Saône : maternité du centre hospitalier

Bretagne :

- 35 - Rennes : maternité du centre hospitalier privé Saint Grégoire (banque : EFS Rennes)
- 35 - Rennes : maternité de la clinique mutualiste de la Sagesse (banque : EFS Rennes)
- 35 - Rennes : maternité de l'Hôpital Sud du CHU (banque : EFS Rennes)

Centre :

- 28 - Dreux : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Paris St Louis)
- 37 - Chambray lès Tours : maternité de la clinique Pôle Santé Léonard de Vinci (banque : EFS Poitiers)
- 37 - Tours : maternité du CHRU Bretonneau (banque : EFS Poitiers)
- 45 - Orléans : maternité du CHR (banque : EFS Poitiers)

Franche Comté :

- 25 - Besançon : maternité du CHU (banque : EFS Besançon)

25 - Besançon : maternité de la polyclinique de Franche Comté (banque : EFS Besançon)
90 - Belfort : maternité du CH (banque : EFS Besançon)

Languedoc-Roussillon :

11 - Narbonne : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Montpellier)
30 - Alès : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Montpellier)
30 - Nîmes : maternité de la clinique Grand Sud (banque : EFS Montpellier)
30 - Nîmes : maternité du CHU Caremeau (banque : EFS Montpellier)
30 - Nîmes : maternité de la polyclinique Kenval (banque : EFS Montpellier)
34 - Montpellier : maternité du CHU Arnaud de Villeneuve (banque : EFS Montpellier)
34 - Montpellier : maternité de la clinique Clémentville (banque : EFS Montpellier)
34 - Montpellier : maternité de la polyclinique Saint-Roch (banque : EFS Montpellier)
66 - Perpignan : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Montpellier)
66 - Perpignan : maternité de la clinique Notre Dame d'Espérance (banque : EFS Montpellier)
66 - Perpignan : maternité de la clinique Saint Pierre (banque : EFS Montpellier)

Limousin :

87 - Limoges : maternité de la clinique des Emailleurs (banque : EFS Bordeaux)
87 - Limoges : maternité du CHU (banque : EFS Bordeaux)

Lorraine :

54 - Nancy : maternité du CHU (banque : EFS Nancy)
54 - Nancy : maternité de la polyclinique Majorelle (banque : EFS Nancy)
57 - Metz : maternité du centre hospitalier régional Metz-Thionville (banque : EFS Nancy)

Midi-Pyrénées :

31 - Toulouse : maternité de la clinique Ambroise Paré (banque : EFS Bordeaux)
32 - Auch : maternité du centre hospitalier d'Auch (banque : EFS Bordeaux)

Nord-Pas-de-Calais :

59 - Armentières : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Lille)
59 - Lille : maternité de la polyclinique du Bois (banque : EFS Lille)
59 - Lille : maternité Jeanne de Flandre du CHRU de Lille (banque : EFS Lille)
59 - Roubaix : maternité Paul Gelle du centre hospitalier de Roubaix (banque : EFS Lille)
59 - Villeneuve d'Ascq : maternité Cotteel de la clinique obstétrique chirurgicale et gynécologique (banque : EFS Lille)
62 - Arras : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Lille)

Paris / Région parisienne :

75 - Paris : maternité du CHU Robert Debré (banque : Paris St Louis)
75 - Paris : maternité de l'hôpital Armand Trousseau (banque : Paris St Louis)

91 - Massy : maternité de l'hôpital privé Jacques Cartier (banque : EFS Créteil)
92 - Antony : maternité de l'hôpital privé (banque : EFS Créteil)
92 - Clamart : maternité de l'hôpital Antoine Beclère (banque : EFS Créteil)
92 - Levallois-Perret : maternité de l'institut hospitalier Franco-Britannique (banque : Paris Saint-Louis)
93 - Le Blanc Mesnil : maternité de l'hôpital privé de la Seine-Saint-Denis (banque : Paris Saint-Louis)
94 - Bry-sur-Marne : maternité de l'hôpital privé de Marne La Vallée (banque : EFS Créteil)
94 - Champigny-sur-Marne : maternité de l'hôpital privé Paul d'Egine (banque : EFS Créteil)
94 - Créteil : maternité de l'hôpital intercommunal (banque : EFS Créteil)
94 - Nogent-sur-Marne : maternité de l'hôpital privé Armand Brillard (banque : EFS Créteil)
Pays de la Loire :
44 - Saint-Herblain : maternité de la Polyclinique de l'Atlantique (banque : EFS Rennes)

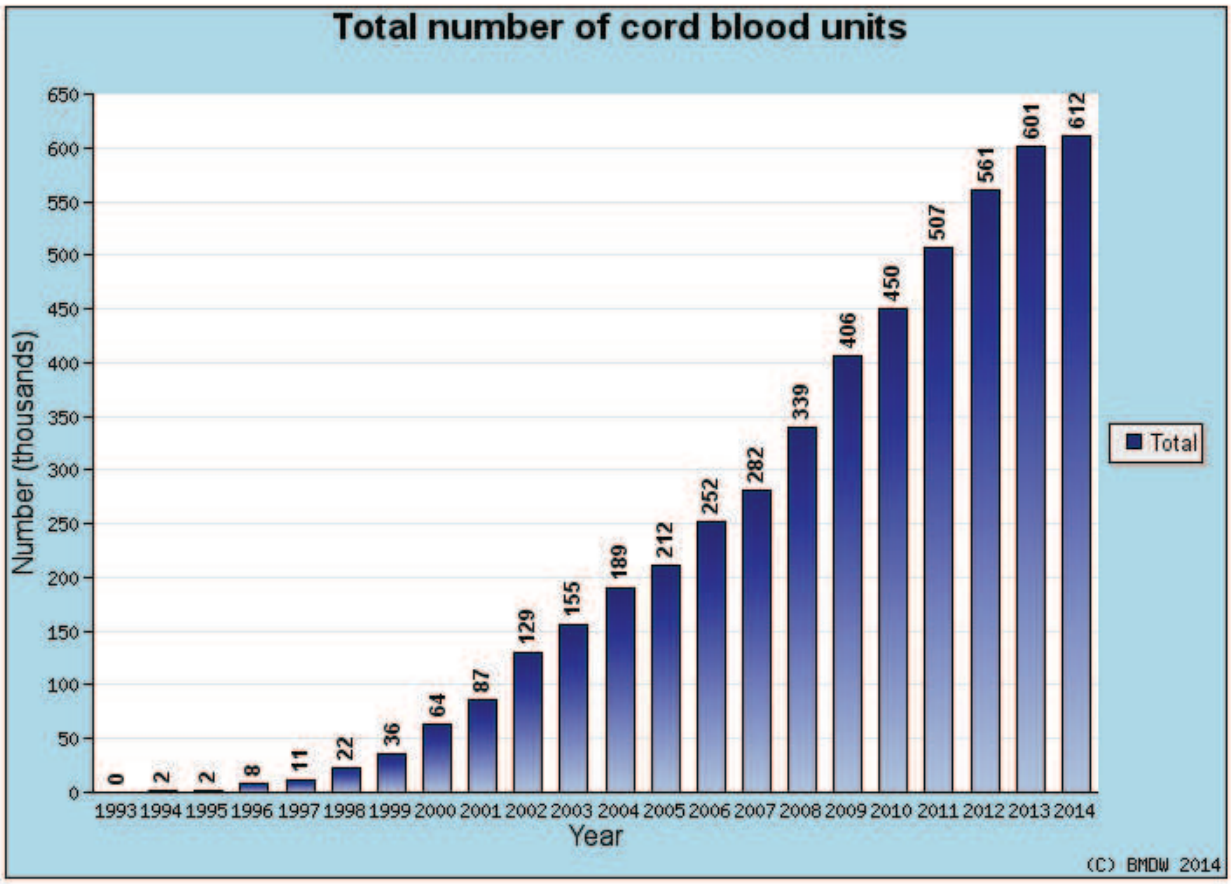
Picardie :
80 - Amiens : maternité du Groupe santé Victor Pauchet (banque : EFS Lille)

Poitou-Charentes :
16 - Angoulême : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Poitiers)
17 - La Rochelle : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Poitiers)
86 - Chatellerault : maternité de l'hôpital Camille Guérin (banque : EFS Poitiers)
86 - Niort : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Poitiers)
86 - Poitiers : maternité de la clinique du Fief de Grimoire (banque : EFS Poitiers)
86 - Poitiers : maternité du CHU (banque : EFS Poitiers)
Provence-Alpes-Côte d'Azur :
13 - Marseille : maternité de l'hôpital de la Conception (banque : EFS Marseille)
13 - Marseille : maternité de l'hôpital Saint Joseph (banque : EFS Marseille)
13 - Marseille : maternité de l'hôpital Nord (banque : EFS Marseille)

Rhône-Alpes :
01 - Bourg-en-Bresse : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
07 - Guilherand-Granges : maternité de l'hôpital privé de Drôme Ardèche (banque : EFS Grenoble)
26 - Valence : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
38 - Grenoble : maternité du CHU (banque : EFS Grenoble)
42 - Saint-Etienne : maternité de l'Hôpital Nord du CHU de Saint-Etienne (banque : EFS Grenoble)
42 - Saint-Etienne : maternité de l'hôpital privé de la Loire (banque : EFS Grenoble)
69 - Bron : maternité du CHU (banque : EFS Lyon)
69 - Lyon : maternité du centre hospitalier Lyon Sud (banque EFS Lyon)
69 - Lyon : maternité de la clinique Natecia (banque EFS Lyon)
69 - Lyon : maternité de la clinique Val d'Ouest (banque EFS Lyon)

69 - Lyon : maternité de l’hôpital de la Croix-Rousse (banque : EFS Lyon)
69 - Lyon : maternité de l’hôpital Femme Mère Enfant (banque : EFS Lyon)
69 - Lyon : maternité de l’hôpital Saint Joseph-Saint Luc (banque : EFS Lyon)
73 - Chambéry : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
73 - Saint Martin d’Hères : maternité de la clinique Belledonne (banque : EFS Grenoble)
74 - Annecy : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
74 - Annecy : maternité de la Clinique Générale (banque : EFS Grenoble)
74 - Annemasse : maternité du centre hospitalier intercommunal Annemasse-Bonneville (banque : EFS Grenoble)
74 - Annemasse : maternité de l’hôpital privé Savoie Nord (banque : EFS Grenoble)

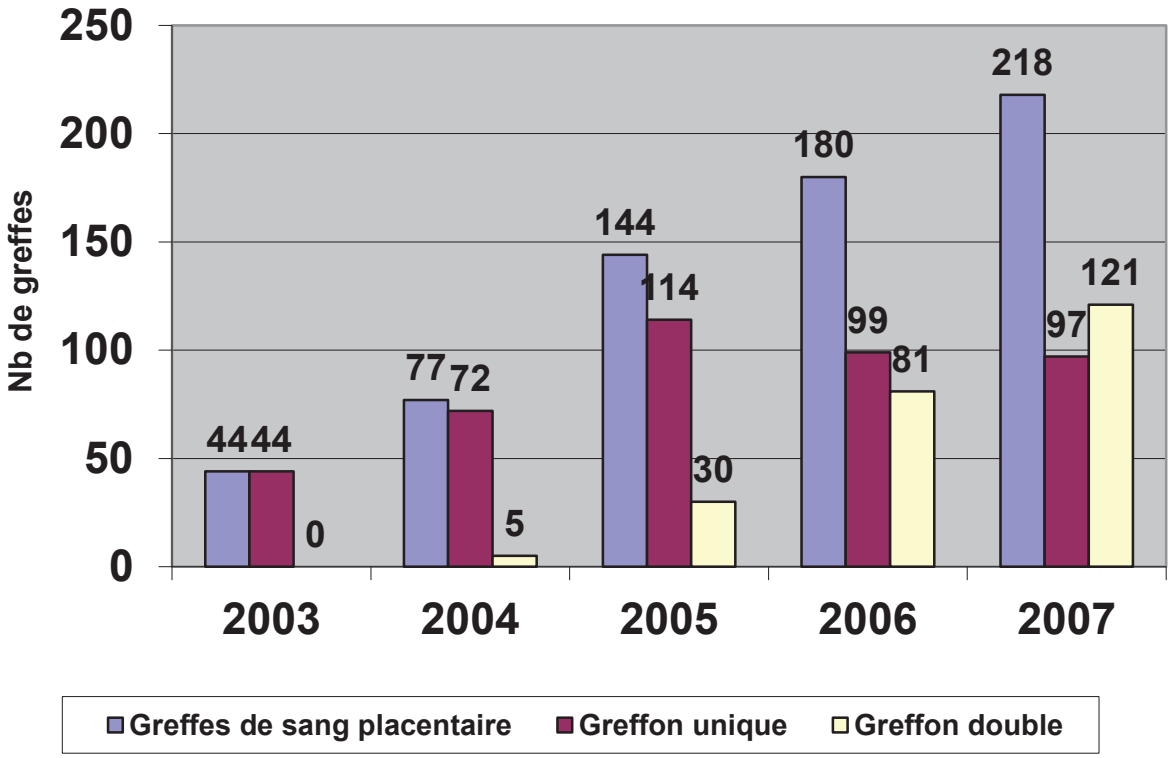
Annexe III :



Nombre total d'Unités de Sang Placentaire référencées par la Bone Marrow Donors Worldwide, en milliers d'unités par année, de 1993 à 2014.

Source : Bone Marrow Donors Worldwide [45]

Annexe IV :



Évolution du nombre de greffes non apparentées de sang placentaire en France, fréquence d'utilisation d'un double greffon

Source : Agence de la Biomédecine [43]

Annexe V :

Document de l'Agence de la Biomédecine destiné aux professionnels de santé



Le sang placentaire : une source de cellules souches hématopoïétiques pour **sauver des vies**

En tant que professionnel de santé ayant la mission de la prise en charge des femmes enceintes, **vous détenez un rôle d'information primordial** auprès de celles-ci. Le don de sang placentaire est un sujet émergent, essentiellement car il s'agit d'une source de cellules souches hématopoïétiques de plus en plus importante pour les greffes allogéniques. **L'Agence de la biomédecine, avec la contribution du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), du Collège National des Sages-Femmes (CNSF) et de l'Etablissement Français du Sang (EFS)**, a élaboré ce document à votre attention afin de vous apporter les informations validées par l'ensemble des experts.
Dans certaines régions du territoire, les établissements publics autorisés collectent les prélèvements réalisés par les maternités qui leur sont associées.
Si vous vous situez dans leurs environs, vous pouvez d'ores et déjà agir en sensibilisant les femmes enceintes sur la possibilité de, peut-être, sauver une vie grâce à leur don après l'accouchement. Plus globalement, dans un contexte où circulent différents messages parfois trompeurs et comportant des erreurs scientifiques, ce document vous donnera des éléments de réponses exactes aux interrogations de vos patientes, du grand public ou des professionnels de santé qui évoqueraient le sujet avec vous.

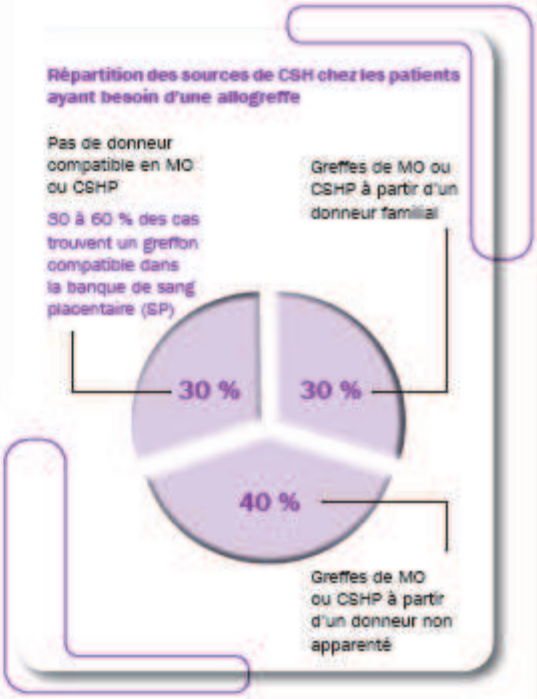
Le sang placentaire est issu du placenta et prélevé au niveau du cordon ombilical (d'où l'appellation également rencontrée "sang de cordon"), immédiatement après la naissance de l'enfant. Il a la caractéristique d'être riche en cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La greffe allogénique de CSH est une stratégie thérapeutique, développée depuis plus de 30 ans qui continue à faire ses preuves et permet de guérir des milliers de patients atteints principalement de maladies malignes hématologiques.

La greffe allogénique repose sur le principe de **"l'immunothérapie adoptive"**. Elle fonctionne parce que donneur et receveur sont différents : les cellules immunologiquement compétentes du donneur, en se développant dans l'organisme du receveur, sont capables dans certains cas d'éradiquer la maladie maligne du receveur. Pour offrir la possibilité d'une greffe allogénique à un nombre croissant de patients, il est important de constituer des registres internationaux de donneurs volontaires de cellules souches hématopoïétiques et des banques de sang placentaire.

Aujourd'hui en France, il existe 3 sources différentes de CSH pour réaliser des greffes allogéniques :
- la Moelle Osseuse (MO),
- le sang périphérique où les cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSHP) sont recueillies par aphérèse,
- le sang placentaire (SP), dit sang de cordon.

Répartition des sources de CSH chez les patients ayant besoin d'une allogreffe



Aucune source de greffons ne peut totalement se substituer à une autre ; ce sont les équipes médicales qui choisissent la source cellulaire en fonction de l'âge du patient, de la pathologie, et du délai nécessaire pour réaliser la greffe.

Greffe allogénique :
le donneur et le receveur sont deux personnes distinctes.

La France : pionnière et leader de la greffe de sang placentaire

La première greffe de CSH issues du sang de cordon a été réalisée en 1988 dans le service d'Hématologie-Greffe de moelle du professeur Eliane Gluckman à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

Cette greffe a été pratiquée chez un enfant qui présentait une aplasie médullaire liée à une maladie de Fanconi.

Les cellules du sang de cordon qui ont servi à la greffe, avaient été prélevées et congelées au moment de la naissance de son jeune frère.

Depuis dans le monde entier, plus de 10 000 patients ont reçu une greffe de sang de cordon et cette modalité de traitement croît régulièrement.

Dans le monde, environ 450 000 unités sont répertoriées en grande majorité dans les registres internationaux ou dans les banques de sang placentaire indépendantes.

1988 : 1ère greffe mondiale de CSH issues du sang de cordon réalisée en France.
2008 : les greffes de sang placentaire représentent 28 % des greffes non apparentées.

En France, en 2008, 246 patients ont reçu une greffe de sang placentaire et ce chiffre est en constante augmentation depuis plusieurs années.

D'après de récentes études européennes, un nombre d'unités de sang placentaire d'environ 30 000 semblerait optimal en France.

Les perspectives de développement du Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP) nous permettront d'obtenir ce chiffre dans les 4 ans à venir.

Le réseau français est le 2e au monde si l'on considère le nombre d'unités cédées par rapport au nombre d'unités conservées, ceci malgré le nombre limité d'unités de sang de cordon disponibles.

Ceci est lié à la qualité des greffons conservés tant sur le plan de leur diversité génétique que de leur richesse en cellules.

La cession d'unités françaises permet d'autofinancer une petite part de l'extension des banques françaises.

Les indications des greffes de CSH

Hémopathies malignes
- Leucémies aiguës,
- Leucémies chroniques
  - LLC
  - Leucémie myéloïde chronique
  - Syndromes myélodysplasiques
- Lymphomes.
  - LNH et maladie de Hodgkin.
- Myélome multiple.

Maladies génétiques
- Aplasies médullaires.
- Hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose, formes sévères).
- Défauts congénitaux du système immunitaire (rares cas).
- Maladies métaboliques (rares cas).

Histiocytoses

Greffe allogénique de sang placentaire : une modalité de traitement en augmentation

Des avantages...

La disponibilité : le principe de conservation de greffons de sang placentaire permet une mise à disposition rapide, à la différence du don volontaire pour lequel l'organisation du prélèvement demande 3 à 4 semaines en moyenne.

Une probabilité supérieure de trouver un donneur : il est possible de greffer des CSH du sang placentaire avec une compatibilité HLA moindre que pour les donneurs adultes sans plus de complications immunologiques post greffe de type maladie du greffon contre l'hôte.
D'ailleurs, une proportion importante des greffes de sang placentaire effectuées jusqu'à présent est organisée après avoir vainement cherché un donneur compatible.

Des résultats superposables en termes de survie et de survie sans maladie à ceux qui sont obtenus avec d'autres sources de CSH chez l'enfant et chez l'adulte.

Une absence de risque pour le nouveau-né et pour la mère au moment du prélèvement.



Le nombre de greffes de sang placentaire est en augmentation, car celles-ci présentent des avantages spécifiques.

En France, par rapport à la totalité des greffes allogéniques (familiales et non apparentées), le pourcentage de greffe de CSH réalisées avec du sang de cordon a pratiquement quadruplé entre 2003 (4,6 %) et 2008 (16,7 %).

...mais aussi certaines limites

La richesse des greffons en cellules souches hématopoïétiques est souvent faible et peut entraîner, en particulier chez l'adulte, un retard de prise de greffe avec son cortège des complications inhérentes à une aplasie prolongée.
Le risque est d'autant plus grand que l'incompatibilité HLA est importante.
Ceci est la raison pour laquelle se développe une technique de greffe de deux unités de sang placentaire, dit protocole de "double greffe".

La reconstitution du système immunitaire des patients receveurs de telles greffes **est beaucoup plus lente** qu'avec un greffon provenant d'un donneur adulte, ce qui expose le patient à des risques infectieux sévères et durables (supérieurs à 1 an).

Il n'y a aucune possibilité de réaliser une immunothérapie adoptive par injections de lymphocytes du donneur en post greffe en cas de non contrôle de la maladie.

Conservation de sang placentaire pour un usage **autologue :** un procédé non validé scientifiquement à ce jour

Pas d'utilisation pour traiter des maladies hématologiques

Il n'y a pas, à ce jour, de preuves de l'intérêt d'une telle utilisation pour traiter les maladies hématologiques.

Il est désormais bien établi que nombre de leucémies de l'enfant, quel que soit leur type, sont présentes dès la naissance.
Les cellules malades seraient donc congelées avec le sang placentaire et donc réinjectées au moment d'une éventuelle greffe.

De plus, il ne faut compter sur aucune activité immunologique du greffon contre la maladie, qui est la raison principale de la réalisation de greffes allogéniques pour ces pathologies.

Enfin, il est évident **qu'aucune maladie héréditaire ne peut être traitée par greffe autologue** si elle n'est pas associée à un transfert de gène.



Greffe autologue : le donneur et le receveur ne sont qu'une seule et même personne.

Pas d'utilisation de ces cellules pour une médecine régénérative

À l'heure actuelle, ce domaine est toujours au stade de la recherche fondamentale.

Aucune application thérapeutique n'est envisageable avant plusieurs dizaines d'années c'est-à-dire à un terme où la fonctionnalité du greffon reste encore inconnue (pas de recul suffisant).

Enfin, l'éventuel "partage" en deux parties du sang placentaire prélevé (une pour conservation autologue, une pour conservation allogénique) est techniquement inadéquat : le faible nombre de cellules souches contenues dans ces greffons rendrait ces deux parties inutilisables pour l'une ou l'autre des finalités.

Il n' y a donc pas actuellement d'indication privilégiée de la greffe autologue.

Il paraît préférable de considérer le sang de cordon pour un usage public et solidaire afin de constituer une banque nationale et non comme une réserve patrimoniale privée.

De nombreuses instances et institutions françaises et internationales soutiennent le principe de conservation à usage allogénique à travers les avis du *Comité Consultatif National d'Ethique, de l'Académie de médecine, de l'Agence de la biomédecine, du groupe européen d'éthique de la commission européenne, la position de la World Marrow Donor Association (WMDA) et les dernières recommandations en date du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en avril 2009...*

Les maternités constituent la clé de voûte du **dispositif de prélèvement**

Le choix des maternités "partenaires" du centre opérateur est conditionné par l'appréciation de 4 objectifs :

1. informer le plus objectivement possible toutes les femmes enceintes,
2. réaliser des prélèvements qualitativement et quantitativement sécurisés,
3. optimiser les moyens humains et matériels,
4. répondre aux exigences des procédures d'accréditation.

Des formations qualifiantes sont dispensées par l'Agence de la biomédecine aux professionnels de santé des maternités partenaires.

Chaque maternité est liée au laboratoire de thérapie cellulaire responsable de la validation et de la conservation du sang placentaire par une convention.
Aujourd'hui, les prélèvements **doivent parvenir au laboratoire dans les 24 h**.
Du fait de cette contrainte les maternités doivent être situées à proximité géographique du laboratoire.

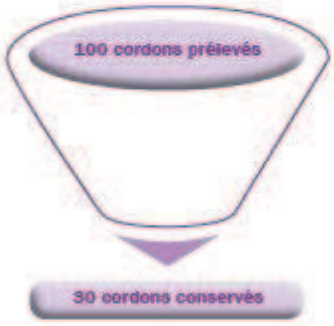


Des critères de qualité exigeants

Les "critères qualité" retenus sont :

- un **volume > 70 ml** (+10 ml d'anticoagulants soit 80 ml total)
- une **quantité de cellules souches** > 2.10^8 au total, (identifiées par le marqueur CD34+) avant conservation.

Près de 2/3 des prélèvements de sang de cordon réalisés dans des conditions pourtant optimales, chez des parturientes, sont invalidés du fait qu'ils ne répondent pas à ces critères de qualité (problème de volume, quantité de cellules souches insuffisante...)



En pratique à l'accouchement

Réaliser un prélèvement de sang placentaire ne doit pas conduire à modifier le déroulement naturel de l'accouchement et la délivrance dirigée.

Un temps de clampage d'environ 1 minute semble approprié pour ensuite réaliser le recueil du sang placentaire selon les règles de bonnes pratiques.

Réseau Français de **Sang Placentaire** (RFSP) Etablissements autorisés pour la conservation et maternités associées

L'activité est coordonnée au sein du Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP) et pilotée par l'Agence de la biomédecine.
Dans les régions où le réseau est présent, les professionnels de santé peuvent déjà informer activement les femmes enceintes sur le don de sang placentaire.

Le site internet de l'Agence de la biomédecine donne la liste des maternités impliquées dans le RFSP
http://www.agence-biomedecine.fr

Il existe différents types de banques en France selon les régions : elles peuvent être situées dans des sites de l'Etablissement Français du Sang (EFS) ou dans des établissements de santé du type CHU, ou Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). L'Agence de la biomédecine, à travers le Registre France Greffe de Moelle, gère la base de données de l'intégralité des prélèvements de sang placentaire conservés en France.

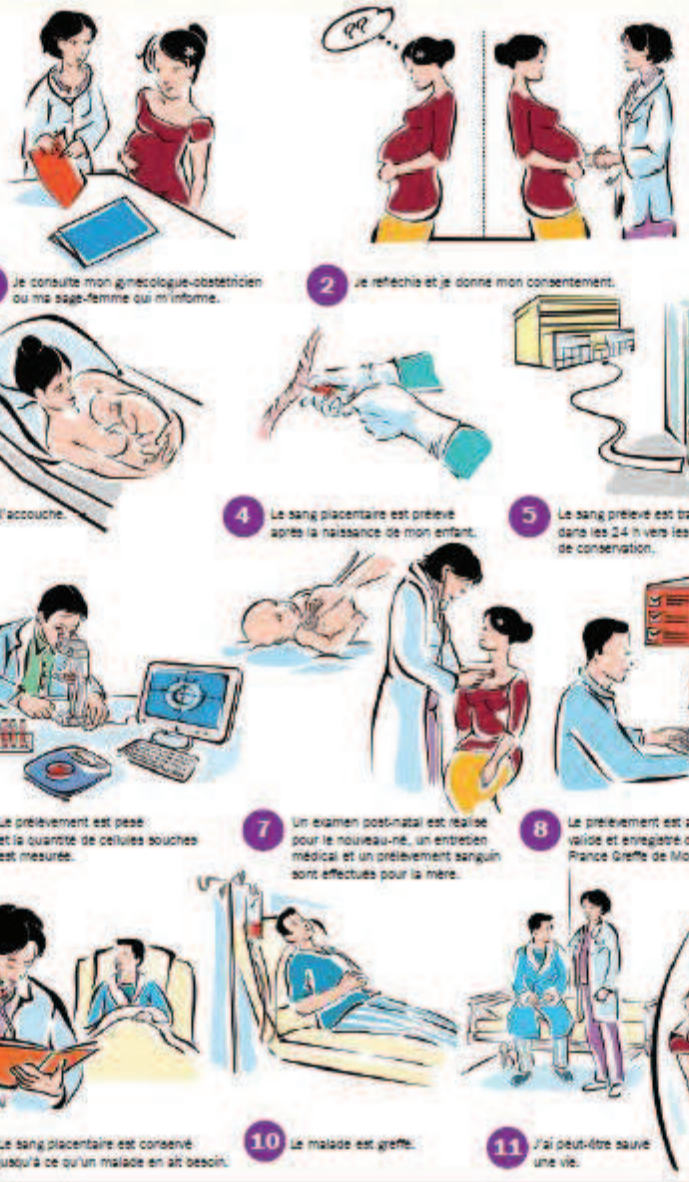


Situation du RFSP en juin 2010.

Aspects juridiques de la conservation de sang placentaire

En France, la conservation de sang placentaire n'est autorisée que pour un usage allogénique dans des banques autorisées à conserver des produits issus du corps humains à des fins thérapeutiques.
La conservation de sang placentaire à usage exclusivement autologue n'est donc pas autorisée à ce jour.
Par ailleurs, en vertu de l'article L1245-5 du CSP, toute exportation de cellules doit être faite par un organisme autorisé par l'AFSSAPS à exercer cette activité pour ce type de cellules. **Il n'existe à ce jour aucun établissement en France autorisé à exporter des cellules du sang de cordon ombilical en vue d'un usage autologue** vers des pays européens ayant autorisé la conservation de sang de cordon autologue (Angleterre, Allemagne, Espagne, Belgique et Pologne).
D'après la loi de la bioéthique, les couples qui choisiraient d'exporter un prélèvement de sang placentaire à visée autologue pourraient être inquiétés pénalement.
Anonymat, gratuité et bénévolat du don restent des principes fondamentaux du système français.

Parcours du don de sang placentaire



1. Je consulte mon gynécologue-obstétricien ou ma sage-femme qui m'informe.
2. Je réfléchis et je donne mon consentement.
3. J'accouche.
4. Le sang placentaire est prélevé après la naissance de mon enfant.
5. Le sang prélevé est transporté dans les 24 h vers les centres de conservation.
6. Le prélèvement est pesé et la quantité de cellules souches est mesurée.
7. Un examen post-natal est réalisé pour le nouveau-né, un entretien médical et un prélèvement sanguin sont effectués pour la mère.
8. Le prélèvement est alors définitivement validé et enregistré dans le registre France Greffe de Moelle.
9. Le sang placentaire est conservé jusqu'à ce qu'un malade en ait besoin.
10. Le malade est greffé.
11. J'ai peut-être sauvé une vie.

Ce document a été réalisé avec la participation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), du Collège National des Sages-femmes (CNSF) et de l'Etablissement Français du Sang (EFS).

Pour plus d'informations :
www.agence-biomedecine.fr

agence de la biomédecine
Établissement relevant du ministère de la santé
1 avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél. : 01 55 93 65 50

ABREVIATIONS

ABM : Agence de la Biomédecine

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CN: Cellules Nucléées

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNSF : Collège National des Sages-Femmes

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

DPI : Diagnostic Préimplantatoire

EFS : Etablissement Français du Sang

GCSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor = facteur de croissance granulocytaire

GvH : Graft versus Host = réaction du greffon contre l'hôte

GvL : *G*raft versus Leukemia = greffe contre la leucémie

HLA : Human Leukocyte Antigen

NIH : National Institute of Health

RFSP : Réseau Français de Sang Placentaire

USP : Unités de Sang Placentaire