



**HAL**  
open science

# Le don de sang placentaire en France : état des lieux et perspectives d'avenir Revue de la littérature

Maïlys Duval

► **To cite this version:**

Maïlys Duval. Le don de sang placentaire en France : état des lieux et perspectives d'avenir Revue de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-01945986

**HAL Id: dumas-01945986**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01945986>**

Submitted on 5 Dec 2018

**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.



**AIX MARSEILLE UNIVERSITE**

*Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée*

**LE DON DE SANG PLACENTAIRE  
EN FRANCE :  
ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES  
D'AVENIR**

**Revue de la littérature**

Présenté et publiquement soutenu

Le 17 avril 2018

Par

DUVAL Maïlys  
Née le 18 mars 1994

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme  
Année universitaire 2017/2018

Membres du jury :

- BOISSIER Estelle, Sage-femme enseignante
- Dr MAGALON Jérémie, Directeur de mémoire, Pharmacien au Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire de La Conception
- MOUREN Delphine, Sage-femme praticienne



# AIX MARSEILLE UNIVERSITE

*Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée*

## LE DON DE SANG PLACENTAIRE EN FRANCE : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Revue de la littérature

DUVAL Maïlys  
Née le 18 mars 1994

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-  
Femme

Année universitaire 2017-2018

**Validation 1<sup>ère</sup> session 2018 :** oui  non

Mention : Félicitations du Jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

**Validation 2<sup>ème</sup> session 2017 :** oui  non

**Mention :**

**Visa et tampon de l'école**

**LE DON DE SANG PLACENTAIRE  
EN FRANCE :**

**ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES  
D'AVENIR**

**Revue de la littérature**

# Remerciements :

J'adresse mes sincères remerciements aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire

A Jérémy Magalon, mon directeur de mémoire, pour sa disponibilité, ses conseils et sa bienveillance

A l'ensemble de l'équipe de l'EU3M, pour avoir validé ce projet

A mes incroyables parents, pour leur amour, leur écoute et leur soutien sans limite durant ces six années d'études. Merci pour tout.

A Anne-Sophie, Emmanuelle, Thomas et Matthieu, mes extraordinaires frères et sœurs, à ma belle sœur Anaïs, pour leur présence, leur patience et leur amour aussi puissant que leur humour

Au Pharmacien Général Inspecteur Gilbert Duval, mon bien aimé Peto, sans qui je ne serais jamais venue à bout de ce mémoire. Merci pour ton implication, tes conseils et tes précieux colis

A ma bonne étoile Mamoune

A mon cousin Bastien, pour ses traductions dignes de Shakespeare

A mes quatre rayons de soleil Coline, Eloïse, Pauline et Manon, pour leur amitié et leur folie qui ont ensoleillé ma vie d'ESF

A ma colove Clémence, qui m'a supporté jour et nuit pendant 4 ans et qui sera un médecin formidable

# **Table des matières :**

Introduction.....	9
Matériels et méthode.....	12
Résultats.....	14
Analyse et discussion.....	23
1. Validité de l'étude.....	23
1.1. Limites de l'étude.....	23
1.2. Biais.....	23
1.3. Validité et fiabilité des articles.....	23
2. Discussion.....	24
2.1. Contexte de l'étude.....	24
2.2. Place du sang placentaire en France.....	30
2.3. Greffe d'USP versus haplogreffe.....	41
2.4. Perspectives d'avenir.....	43
Conclusion.....	54
Bibliographie.....	56
Annexes.....	58

## **Liste des figures :**

Figure 1. Diagramme de flux.....13

Figure 2 : Distribution des greffes non apparentées par pays en Europe - données disponibles dans la base Eurocord: a. 1988-2016 b. 2016.....38

Figure 3 : Origine des USP non apparentées greffées - données disponibles dans la base Eurocord: a. 1988-2016 b. 2016 .....39

Figure 4 : Répartition des prélèvements/cessions des sources de CSH par année de 2005 à 2016 pour les patients nationaux.....40



## **Liste des tableaux :**

Tableau 1: Impact économique de l'augmentation de la diversité HLA sur les stratégies de collecte des banques publiques de sang placentaire.....	15
Tableau 2 : Cord blood versus haploidentical stem cell transplantation for hematological malignancies.....	16
Tableau 3 : Cell-Based therapy using umbilical cord blood for novel indications in regenerative therapy and immune modulation : an updated systematic scoping review of the literature.....	17
Tableau 4 : Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases.....	18
Tableau 5 : Allogeneic UCB Infusion for Adults with Ischemic Stroke.....	19
Tableau 6 : Impressive tissue regeneration of severe oral mucositis post stem cell transplantation using cord blood platelet gel.....	20
Tableau 7 : Caractérisation d'unités de sang placentaire collectées à Marseille en vue de leur utilisation en médecine régénérative.....	21
Tableau 8 : Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood.....	22
Tableau 9 : Teneur cellulaire d'une USP recommandée en fonction de la malignité d'une pathologie et de la compatibilité HLA .....	27

# Introduction :

Dans l'imaginaire collectif, couper le cordon ombilical à la naissance est un geste symbolique représentant le début de l'autonomie de son nouveau-né qui découvre la vie extra-utérine. D'un point de vue anatomique, le cordon ombilical est une tige conjonctivo-vasculaire engainée par une membrane, l'amnios, reliant la face fœtale du placenta à l'ombilic du fœtus. Il est constitué d'une enveloppe de tissu conjonctif appelée la « gelée de Wharton » dans lequel baignent les vaisseaux ombilicaux. La veine ombilicale assure le transport du sang oxygéné de la circulation maternelle vers le cœur du fœtus, contrairement aux deux artères ombilicales qui permettent l'évacuation du sang appauvri en oxygène et chargé de dioxyde de carbone. Ces échanges gazeux se produisent via une interface unique : le placenta. On parle de sang placentaire - ou sang de cordon - pour décrire le sang circulant dans le placenta et au sein des vaisseaux ombilicaux. <sup>[1]</sup>

En dehors des éléments figurés du sang (hématies, leucocytes et plaquettes), le sang placentaire contient un nombre important de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) capables d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules spécialisées. En effet, au début des années 1980, l'équipe du Dr Broxmeyer a permis d'établir qu'à l'instar des cellules souches contenues dans la moelle osseuse après la naissance, les CSH placentaires avaient la capacité de reconstituer la totalité des cellules circulantes du sang chez un receveur dans le cadre d'une greffe. Cette découverte a fait du sang de cordon un véritable trésor pour la thérapie cellulaire, ouvrant ainsi la voie à son utilisation dans le cadre de reconstitution hématopoïétique. C'est ainsi, qu'en 1988, le Professeur Eliane Gluckman et son équipe ont fait de la France une pionnière dans ce domaine en pratiquant avec succès la première allogreffe familiale de sang de cordon ombilical afin de traiter un enfant de cinq ans atteint d'une anémie congénitale de Fanconi. Le terme d'allogreffe désigne une greffe pour laquelle donneur et receveur sont deux individus distincts appartenant à la

même espèce biologique. A l'inverse, lors d'une autogreffe, donneur et receveur sont une seule et même personne.

Ce premier essai s'étant soldé d'un succès, l'intérêt pour l'utilisation du sang placentaire en traitement de pathologies hématologiques n'a cessé de croître, accompagné par la mise en place de banques publiques de sang placentaire à travers le monde dès 1991. <sup>[1]</sup> Celles-ci sont associées à des maternités partenaires dans lesquelles les sages-femmes sont les acteurs situés en première ligne en matière d'information des couples mais également dans le domaine du prélèvement. Celui-ci s'effectue le plus stérilement possible à la naissance, après clampage du cordon et avant la délivrance du placenta, au niveau de la veine ombilicale. Cette pratique est indolore et sans danger pour la mère et l'enfant. Autrefois considéré en France comme un déchet opératoire, le sang placentaire a acquis, depuis la révision de la loi de bioéthique de 2011, un statut juridique équivalent à celui du sang circulant. Son prélèvement est donc encadré par les principes de don volontaire, anonyme et gratuit, et ne peut être effectué que si la mère a délivré son consentement écrit après avoir reçu une information complète et éclairée sur le déroulement du prélèvement et les finalités de cette utilisation. <sup>[2]</sup> Une fois recueilli, le sang est transporté vers la banque la plus proche afin d'y être analysé et conditionné en unités de sang placentaire (USP).

L'engouement autour de ce type de greffe a permis le développement de nombreuses études menant à de nouvelles indications thérapeutiques. Le sang de cordon permet le traitement de plus de 80 pathologies sanguines. En 2009, le gouvernement français a donc mis en place une campagne de financement importante s'élevant à 30 millions d'euros, l'objectif étant d'atteindre un stock de 30 000 USP à la fin de l'année 2013. <sup>[1]</sup> Le but fut largement atteint et la France comptait alors douze banques publiques. Depuis, l'arrêt du financement a eu pour conséquence la fermeture d'une grande majorité de ces établissements. De plus, le monde médical a vu émerger un nouveau type de greffe de CSH qui pourrait au long terme primer sur les allogreffes de sang de cordon en hématologie. Il s'agit des greffes haplo identiques.

La richesse exploitable du sang placentaire ne s'arrête pas aux cellules souches hématopoïétiques. En effet, il contient également des Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM) et des Progéniteurs Endothéliaux Circulants (PECs) qui font l'objet de nombreuses études en médecine régénérative. En effet ces cellules ont un fort potentiel dans le processus de réparation tissulaire ou osseuse. En France, le service du médecin en chef Lataillade de l'Hôpital militaire Percy à Clamart a obtenu en 2002 des résultats remarquables sur des blessures et des brûlures d'une particulière gravité en utilisant des CSM de moelle osseuse. Depuis, les travaux basés sur les CSM ainsi que sur les PECs se sont multipliés en thérapie cellulaire, proposant ainsi de nouvelles perspectives d'avenir pour le sang de cordon ombilical.

Au vu de ces éléments, une question de recherche s'est posée :

« A ce jour, quel est l'état des lieux des pratiques concernant le don de sang placentaire en France, et quelles sont les perspectives d'avenir envisageables dans ce domaine de la médecine ? »

Pour tenter d'y répondre, deux objectifs ont été proposés :

- Déterminer la place actuelle du don de sang placentaire en France, comprenant les limites éthiques, législatives et financières qu'il peut impliquer
- Identifier les perspectives thérapeutiques envisageables des cellules issues du sang placentaire.

## Matériels et méthode :

Afin de tenter de répondre à la question de recherche soulevée par ce mémoire, une revue systématique de la littérature a été effectuée de mai 2017 à décembre 2017. Dans un premier temps, deux objectifs distincts ont été clairement identifiés. Pour chacun d'eux, une démarche en deux étapes a été réalisée. En effet, une première sélection d'articles a été faite après une recherche bibliographique, rendue exhaustive par l'application de mots clés et de critères d'inclusion, d'exclusion et de non-inclusion. Une fois choisi, chaque article a fait l'objet d'une analyse structurée à l'aide d'une grille de lecture standardisée.

Cette revue de la littérature a notamment été réalisée grâce à l'utilisation de bases de données biomédicales, qui sont PubMed et Cochrane Library. D'autres articles ont été sélectionnés suite à une recherche de proche en proche.

Le premier objectif était de déterminer la place actuelle du don de sang placentaire en France, comprenant les limites éthiques, législatives et financières qu'il peut impliquer. Les mots clés utilisés étaient :

- Sang de cordon = Cord blood
- Cellules souches = Stem cells
- Haplo-identique = Haploidentical
- Greffe = Transplant

Les critères de sélection étaient :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"><li>- Lieu : France</li><li>- Langues : Français ou Anglais</li><li>- Période : 2010-2017</li><li>- Etudes sur l'être humain</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lieu : Union Européenne</li><li>- Période : 2000-2009</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lieu : hors UE</li><li>- Autres langues</li><li>- Période : &lt; 2000</li><li>- Etudes animales</li></ul>

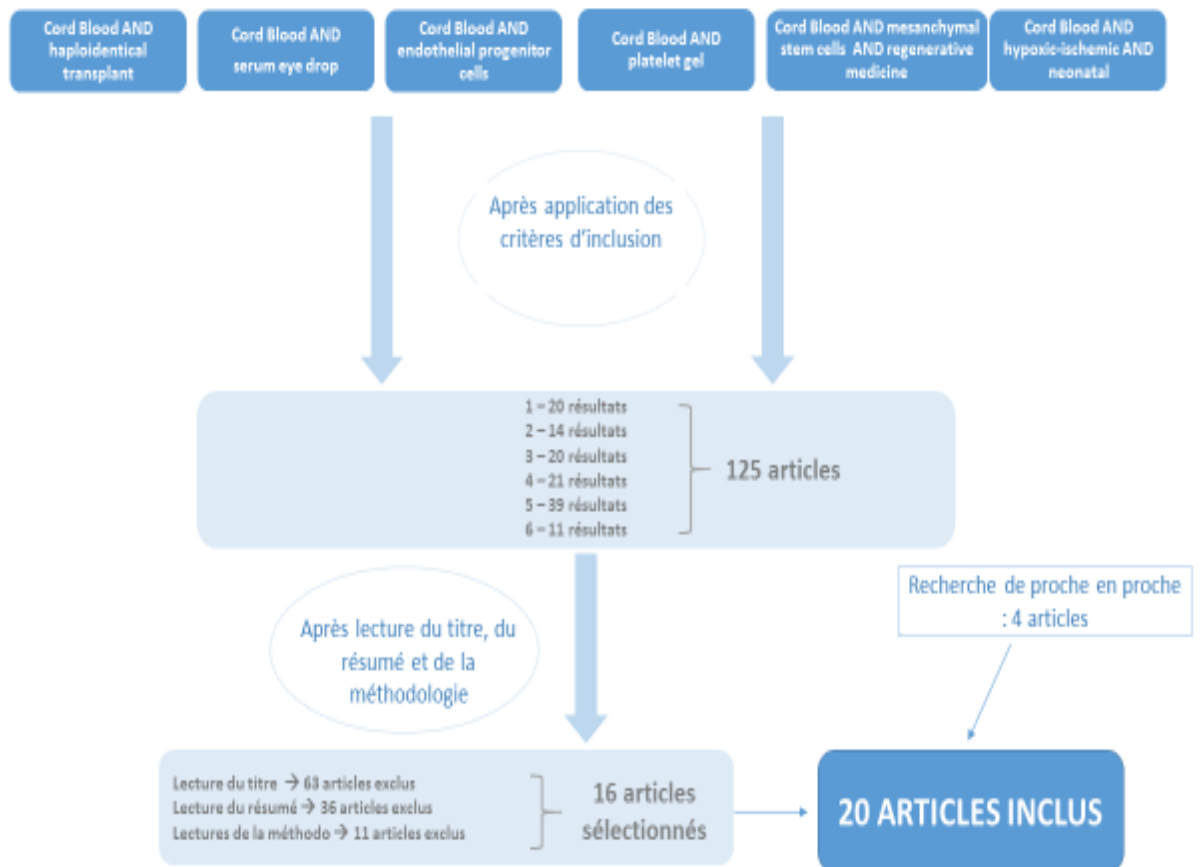
Le deuxième objectif était d'identifier les perspectives thérapeutiques envisageables des cellules issues du sang placentaire. Les mots clés étaient ici :

- Sang de cordon = Cord blood
- Collyre = Serum eye drop
- Cellules progénitrices endothéliales = Endothelial progenitor cells
- Plasma riche en plaquettes (PRP) = Platelet gel
- Cellules souches mésenchymateuses = Mesenchymal stem cells

Dans le cadre de cette deuxième recherche, les critères de sélection étaient :

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lieu : international</li> <li>- Langues : Français ou Anglais</li> <li>- Période : &gt; 2000</li> <li>- Etudes sur l'être humain et/ou l'animal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autres langues</li> <li>- Période : &lt; 2000</li> </ul>

Afin de permettre une meilleure visualisation des démarches effectuées, les résultats ont été rassemblés dans un diagramme de flux (Fig.1)



*Figure 1 : Diagramme de flux*

## Résultats :

A l'issue de la première étape, soit après application des critères de sélection, 125 articles 2009 à 2017 ont été retrouvés sur les bases de données. Puis, suite à la lecture du titre, du résumé et de la méthodologie des articles, seuls 16 d'entre eux ont été gardés. Les motifs de rejets étaient, pour 63 articles la lecture du titre, pour 36 la lecture du résumé, et pour 11 celle de la méthodologie employée. Concernant la recherche de proche en proche, elle a permis la sélection de 4 articles.

Afin de répondre au premier objectif, de nombreuses publications ont été incluses à l'étude du fait de l'étendue du travail. En effet pour beaucoup d'articles, seule une ou deux parties étaient sélectionnées, selon qu'elles soient d'ordre éthique, économique ou législatif. Il a alors été fait le choix de ne pas les concentrer sous formes de tableaux. Les principales informations qui sont ressorties de cette première recherche ont permis de constater une diminution des pratiques basées sur l'utilisation du sang placentaire en France depuis 2014. Ceci sera explicité plus profondément dans la prochaine partie de ce mémoire (Analyse et discussion).

En revanche, en ce qui concerne le deuxième objectif, les articles retenus ont été exprimés sous formes de tableaux comparatifs :

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	NIVEAU DE PREUVE	CONCLUSION
J. MAGALON 2014 Mémoire du diplôme de master spécialisé en stratégie et management des industries de santé	Démontrer : l'intérêt économique pour les banques publiques de SP d'implanter leurs maternités collectrices dans des zones géographiques où le brassage de pop est important	Etude quantitative avec stat Chi-deux : multicentrique (3029 USP Marseille, Paris, Dresde et Londres) comparative : - taux d'USP cédés 2 parents caucasiens VS au moins 1 parent non caucasien) - Bénéfice financier du banking de 1000 USP ayant 2 parents identifiés caucasiens VS USP ayant au moins un parent non caucasien	Typage HLA/origine (causien, afro- américaine, asiatique, hispanique)	1/ différence non significative 2/ bénéf x1 > x2	Petit nombre d'USP cédées + caractéristiques HLA maternelles dispo que pour 2% du stock mondial d'USP	Niveau 1 (A)	- La diversité génétique peut influencer les taux de cession d'une banque  -Taux de cession plus élevés associés aux USP dont au moins un parent n'est pas caucasien  -Les zones géographiques présentant forte diversité génétique représentent un intérêt public et économique

Tableau 1: Impact économique de l'augmentation de la diversité HLA sur les stratégies de collecte des banques publiques de sang placentaire [1]



AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	IMPACT FACTOR	CONCLUSION
N. Kekre et al.  2016  Seminar in hematology - 53 (2016) 98-102	Comparer les résultats différents pour le temps de prise de greffe, l'échec de la greffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), la mortalité liée à la transplantation (TRM), et le risque de rechute.	Revue de la littérature : aucune précision sur la sélection ni le nombre d'articles	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le coût de</li> <li>-Le délai de prise de greffe</li> <li>-Le taux d'échec</li> <li>-Le taux de GvH</li> <li>-La mortalité liée à la greffe</li> <li>-Le taux de rechute</li> <li>-La survie globale</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le coût : greffes haplo-identiques moins chères que greffes de sang de cordon (=coûts supplémentaires de cryoconservation et décongélation)</li> <li>2. Temps de greffe : plus lent avec USP</li> <li>3. Taux d'échec : supérieur avec USP</li> <li>4. Taux de GvHD : comparables</li> <li>5. Mortalité liée à la greffe : taux plus élevé avec USP</li> <li>6. Taux de rechute : plus élevé avec greffe haplo-id</li> <li>7. Survie globale : comparable, léger avantage pour greffe haplo non manipulée + injection de cyclophosphamide post greffe</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biais de publication</li> <li>- Etudes reposent sur observation et essais de phase II</li> </ul>	FI : 4.042	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Difficile d'affirmer la priorité d'une source de cellules plutôt qu'à une autre</li> <li>-Pour les patients à risque de récurrence, plutôt privilégier une greffe d'USP</li> <li>-Si coût est une préoccupation initiale, plutôt privilégier greffe haplo-id</li> <li>-Attendre résultats essai de phase III</li> </ul>

Tableau 2 : Cord blood versus haploidentical stem cell transplantation for hematological malignancies [3]

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	IMPACT FACTOR	CONCLUSION
<p>M. Rizk, et al.</p> <p>2017</p> <p>Biology of Blood and Marrow Transplantation - 2017 Oct. 23 (10):1607-1613</p>	<p>Evaluer l'utilisation du sang de cordon pour de nouvelles indications de thérapie cellulaire</p>	<p>Revue de la littérature :</p> <p>- recherche d'essais pertinents en utilisant Medline et Embase</p> <p>- période : de 1950 au 1<sup>er</sup> juin 2016</p> <p>→ sélection de 57 études (incluant 814 patients) dont 16 études comparatives randomisées (incluant 353 patients)</p> <p>→ articles classés ensuite selon processus pathologique</p>	<p>-Etude ayant montré un bénéfice pour les patients</p> <p>-Présence ou non d'effets indésirables</p> <p>-Etudes classées selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ maladie spécifique traitée</li> <li>○ région géographique d'intervention</li> <li>○ statut allogénique ou autologue de l'USP</li> <li>○ voie d'admin des cellules</li> <li>○ produit cellulaire administré</li> </ul>	<p>-Indications principales : les maladies neuro (paralysie cérébrale), le diabète de type 1, les pathologies cardio-vasculaires, les pathologies hépatiques</p> <p>→ celles pour lesquelles existent plusieurs essais comparatifs randomisés : la paralysie cérébrale, le diabète type 1, la cirrhose du foie</p> <p>-Voie d'admin majoritairement intraveineuse</p> <p>-Augmentation du nombre de publications et de patients inclus dans les études</p>	<p>-Biais de Publication</p> <p>-Biais linguistique : beaucoup de publications en chinois</p> <p>-Hétérogénéité entre les paramètres des études</p> <p>-Manque de détails dans les déclarations des résultats cliniques et des effets indésirables</p>	<p>FI : 4.704</p>	<p>-Accélération de l'activité clinique ces dernières années</p> <p>-La pertinence des traitements cellulaires dérivés d'USP gagne en clarté</p> <p>-Rôles des banques publiques</p> <p>-Thérapie cellulaire utilisant les USP est très prometteuse mais il est nécessaire d'attendre des expertises plus complètes pour la sécurité des donneurs et receveurs</p>

Tableau 3 : Cell-Based therapy using umbilical cord blood for novel indications in regenerative therapy and immune modulation : an updated systematic scoping review of the literature [4]

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	IMPACT FACTOR	CONCLUSION
G.Giannaccare et al. 2017 Transfusion and Apheresis Science 2017 (56) : 595-604	<p>Identifier les propriétés biologiques, les méthodes de préparation et l'efficacité clinique des produits dérivés du sang de cordon ombilical dans la pratique ophtalmique</p> <p>Identifier les défis actuels et les perspectives futures des traitements dérivés du sang placentaire</p>	<p>Revue de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-articles pertinents publiés jusqu'en 2017</li> <li>-PubMed, Scopus et Medline</li> <li>-Total de 95 études portant sur 47 centres dans 22 pays</li> </ul>	<p>Articles pertinent rapportant les résultats cliniques de la thérapie topique dérivée du sang placentaire dans les troubles globaux de la surface oculaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérum de sang placentaire riche imite la fonction des larmes naturelles (richesse cellulaire)</li> <li>- Plus efficace que le sérum autologue dans le traitement du syndrome de l'œil sec et fournit une épithélialisation cornéenne complète plus rapide et une diminution de la turbidité de la cornée par rapport aux sérums autologues</li> <li>- Le sérum est conditionné dans des flacons stériles de 5 ml</li> <li>- Grande quantité de sérum recueillie en même temps : traitement de plusieurs patients peuvent avec un seul échantillon</li> <li>- Le sérum de sang de cordon a un effet bactériostatique et il élimine le risque de réaction toxique à la surface oculaire</li> </ul>	-Biais de publication	IF : 1.3	<p>Les gouttes oculaires dérivées du sang représentent une option prometteuse pour le traitement de la cornée et maladie de surface oculaire. Cependant, des lignes directrices harmonisées sont encore nécessaires pour fournir de nouvelles preuves et améliorer la qualité de la version finale des collyres de sérum de sang placentaire visant une utilisation plus large de ces thérapies dans la pratique clinique quotidienne. Des pays comme l'Italie les utilisent déjà de manière quasi routinière</p>

Tableau 4 : Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases<sup>[5]</sup>

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	NIVEAU DE PREUVE	CONCLUSION
J. Kurtzberg et al.  2016  Blood 2016 128 : 2284	Démontrer que la perfusion intraveineuse de sang de cordon ombilical allogénique non apparié HLA est sûre et, par des effets tropiques, améliorera le résultat fonctionnel chez les patients ayant un AVC ischémique aigu.	Essai clinique de phase 1 prospective, multicentrique, portant sur l'innocuité d'une perfusion intraveineuse unique de sang placentaire allogénique chez des patients avec AVC ischémique.  <u>Inclusion</u> : patients adultes présentant AVC cérébral ischémique aigu récent dans l'artère cérébrale moyenne (MCA) avec un score NIHSS de 8-15 (hémisphère droit) ou 8-18 (hémisphère gauche) <u>Sélection USP</u> : compatibilité ABO / Rh et race mais pas pour HLA. <u>Protocole</u> : patients non traités par immunosuppresseurs et ont été perfusés avec le produit cellulaire 3 à 9 jours après l'AVC.	L'innocuité est évaluée en fonction de la fréquence et de la gravité des effets indésirables survenant dans les 24h suivant la perfusion de sang de cordon et sur les 12 mois suivant l'intervention	-Dix patients de sexe masculin âgés en moyenne de 61,5 ans inclus entre juillet 2015 et février 2016. Tous étaient indépendants avant l'AVC  -Tous les patients ont montré une amélioration des activités de base de la vie quotidienne à 3 mois  - quatre EI graves avaient été observés chez un sujet de l'étude mais n'étaient pas liés à l'étude	Biais de sélection : population non représentative de la population générale	Niveau 4 (C)	L'étude suggère qu'une perfusion intraveineuse de cellules d'USP allogéniques non appariées est faisable et bien tolérée chez les patients adultes ayant un AVC ischémique aigu.  Ces résultats devront être confirmés après une étude de phase 2 contrôlée et randomisée utilisant des USP et des placebos chez les patients avec AVC ischémique

Tableau 5 : Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke<sup>[6]</sup>

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	NIVEAU DE PREUVE	CONCLUSION
A.Piccin et al.  2017  Transfusion. 2017 Sep;57(9):2220-2224	Démontrer l'intérêt de l'application de gel plaquettaire issu du sang placentaire en situation d'ulcération cutanéomuqueuse sévère	Etude de cas d'une mucite orale et oesophagienne hautement sévère chez un patient à la suite d'une haute dose de chimiothérapie dans un contexte de transplantation autologue de CSH en traitement d'un lymphome non-Hodgkinien  ⇒ application quotidienne de gel plaquettaire issu de sang placentaire : partiellement réabsorbé et partiellement avalé	-Evolution de la mucite  -Niveau de restitution  -Apparition d'effets indésirables	Après 8 jours consécutifs de traitement : restitution totale de la muqueuse et le patient présente une amélioration clinique significative de son état général.  Aucun effet secondaire n'a été observé.	Biais de sélection : l'étude ne porte que sur un cas isolé.	Niveau 4  (C)	Le cas soutient l'intérêt de conduire des études contrôlées comparant l'efficacité d'un gel de plaquette allogénique d'un donneur et celle du sang du cordon ombilical pour le traitement localisé d'ulcères cutanéomuqueux.

Tableau 6 : Impressive tissue regeneration of severe oral mucositis post stem cell transplantation using cord blood platelet gel<sup>[7]</sup>

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	NIVEAU DE PREUVE	CONCLUSION
J. Magalon 2012 Mémoire de fin d'étude master 2 en biothérapies tissulaires, cellulaires et géniques	Caractériser les USP collectées afin de démontrer leur intérêt dans le cadre usuel de leur utilisation à visée de reconstitution hématopoïétique, mais également dans la perspective de leur utilisation potentielle en médecine régénérative à visée vasculaire	Etude quantitative analytique comparative monocentrique : <u>Cohorte</u> : 328 USP collectées à Marseille entre Octobre 2010 et Mai 2012 ont été analysées. Parmi elles ,305 USP répondant aux critères de qualité sont congelées à la banque de sang placentaire de Marseille et 23 USP ont été disqualifiées. Afin d'évaluer l'influence de la diversité génétique sur la qualité des USP en terme de PECs, 10 USP disqualifiées pour volume prélevé insuffisant (< 70 ml) ont été analysées de manière comparative  Un groupe « contrôle » : les haplotypes potentiels constituant l'USP proviennent de parents d'origine géographique européenne (n=7) Un groupe « d'intérêt » constitué par les USP dont au moins un haplotype n'est pas référencé sur la base de données de Maier (n=3).	-Diversité HLA des USP collectées  -Diversité génétique et qualité des USP collectées : CSM et PECs (plus particulièrement en ECFC, sous population unique de PECs à activité vasculogénique)	-Cette étude ajoute à la supériorité quantitative du sang ombilical en ECFC un avantage fonctionnel attesté par une activité proliférative et une activité angiogénique in vitro accrue par rapport aux ECFC adultes.  -Observation d'une diminution de la senescence des cellules qui peut participer à la grande capacité des ECFC d'expansion par culture ex vivo.	Le faible nombre d'USP constituant chaque groupe et la sélection d'USP disqualifiées pour un volume insuffisant constituent des limites importantes à l'exploitation de ces données	Niveau 2 (B)	La caractérisation des PECs supporte l'intérêt potentiel du sang placentaire dans le développement de thérapies cellulaires régénératives pour les pathologies vasculaires

Tableau 7 : Caractérisation d'unités de sang placentaire collectées à Marseille en vue de leur utilisation en médecine régénérative [8]

AUTEUR ANNEE REVUE	OBJECTIFS	METHODOLOGIE	CRITÈRES DE JUGEMENT	PRINCIPAUX RÉSULTATS	BIAIS - LIMITES	NIVEAU DE PREUVE	CONCLUSION
P. Rebullà et al. 2016 Blood Transfusion : 2016 Jan; 14(1): 73–79	Elaborer un programme national de standardisation des concentrés plaquettaires de sang de cordon ombilical cryoconservés (CPCO) allogéniques destinés à la préparation ultérieure de gels plaquettaires de sang de cordon (GPCO) de qualité clinique.	Etude de cas :  Les USP collectées dans les banques publiques avec : -nb total de cellules nucléées $<1,5 \cdot 10^9$ , -numération plaquettaire $>150 \cdot 10^9 / L$ - volume $> 50$ mL ont subi une centrifugation douce dans les 48 heures suivant le prélèvement. Le plasma riche en plaquettes a été centrifugé à haute vitesse pour obtenir un CPCO avec une concentration plaquettaire cible de $800$ à $1\ 200 \times 10^9 / L$ , qui a été cryopréservée à $-40^\circ C$ .	-Poids et numération globulaire complète sur chaque USP avant traitement puis sur chaque PRP et CPCO avant cryoconservation  -Nombre de cellules nucléées  -Numération plaquettaire  -Volume	-En 14 mois, 13 banques ont produit 1 080 CBPC avec un volume moyen de $11,4 \pm 4,4$ mL et une concentration plaquettaire de $1003 \pm 229 \cdot 10^9 / L$ . La numération plaquettaire totale par CBPC était de $11,3 \pm 4,9 \times 10^9$  -Environ un tiers des USP données pour une greffe hématopoïétique pourraient répondre aux exigences de préparation de la CBPC. Le coût de préparation était de 160,92 € / CBPC. Environ deux heures ont été nécessaires pour qu'un technicien prépare quatre CBPC.	Les tests microbiologiques du PPP plutôt que du produit final peuvent générer des résultats faussement négatifs en raison du manque de sensibilité à faible charge microbienne et causer des difficultés dans la voie réglementaire et dans la réalisation de certains essais cliniques	Niveau 4 (C)	L'étude suggère que le CPCO peut être facilement standardisé au niveau national. Cette preuve pourrait faciliter le développement d'essais cliniques visant à l'évaluation complète de la valeur thérapeutique de ce nouveau composant sanguin dans différentes conditions.

Tableau 8 : Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood<sup>[9]</sup>

# Analyse et discussion :

## 1- Validité de l'étude

### ❖ Limites de l'étude :

La question de recherche soulevée par ce mémoire est large et sous-tend deux objectifs distincts, marqués par des critères de sélection différents. De plus, le thème du sang placentaire étant largement relayé au niveau international, la bibliographie proposée n'en a été que plus importante. La principale difficulté de ce travail de recherche a donc été la sélection bidirectionnelle du nombre imposant d'articles proposés par les bases de données.

### ❖ Biais :

Au sein de cette revue de la littérature, plusieurs biais ont été rencontrés. Il existe en effet d'une part un biais linguistique, résidant dans le fait que seuls les articles publiés en français ou en anglais ont été retenus. D'autre part apparaît un biais de publication, lié au fait que toute étude ne fasse pas l'objet d'une publication scientifique. Enfin, un biais « Medline » est retrouvé, car seules deux bases de données ont été utilisées, ce qui restreint l'étendue de l'étude.

### ❖ Validité et fiabilité des articles retenus

Les études rapportées sont récentes et basées sur de longues années de recherches bien menées. Ceci ajoute un poids à la validité des articles. Cependant, très peu de publications retenues présentent un haut niveau de preuve selon les grades de recommandations de la HAS. A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'effectuer un comparatif précis car la grande majorité des études n'en sont encore qu'au stade de la recherche.



## 2- Discussion

### 2.1. Contexte de l'étude

La meilleure façon de comprendre un sujet, et d'envisager son avenir, est d'en connaître son histoire. Il paraît donc judicieux de débiter cette discussion par un bref retour dans le passé, au commencement des études menées sur le sang placentaire.

#### 2.1.1. Rappels d'hématologie

- L'hématopoïèse :

Les éléments figurés du sang (globules rouges, polynucléaires, lymphocytes, monocytes et plaquettes) proviennent d'un long processus de transformation, par différenciation in utero, de cellules souches dites hématopoïétiques (CSH). On parle d'hématopoïèse. Elle débute dès la deuxième semaine de gestation au sein de la vésicule vitelline, avant de migrer vers le foie. Au quatrième mois, elle devient médullaire afin d'être exclusivement localisée dans la moelle des os à la naissance, et ce jusqu'à l'âge de 5 ans. <sup>[10]</sup>

On parle de cellules souches pour désigner des cellules capables d'auto-renouvellement par multiplication – afin de maintenir l'hématopoïèse – mais également de différenciation en cellules spécialisées des lignées hématopoïétiques, myéloïdes et lymphoïdes. Ce phénomène de différenciation, rendu possible par l'action de facteurs de croissance spécifiques, est irréversible.

Ces cellules souches sont retrouvées dans la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang du cordon ombilical. Ce sont des cellules mononuclées de petite taille, possédant l'antigène de surface CD34<sup>+</sup>. Celui-ci permet de les

identifier mais aussi de les compter afin d'effectuer un contrôle rapide lorsque l'on souhaite évaluer la richesse d'un greffon en CSH.

- Le système Human Leukocyte Antigen (HLA) :

Découvert par Jean Dausset en 1958, le système HLA correspond au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) chez l'être humain. Il joue un rôle primordial dans la réponse immune, et donc dans la réussite des greffes. Localisé au niveau du bras court du chromosome 6 (bande 6p21.3), ce complexe possède plus de 200 gènes codant pour des protéines de surface présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ces dernières ont pour rôle la distinction du « soi » et du « non-soi » par les lymphocytes T (immunité acquise) et les cellules NK (immunité innée).

Le système HLA présente un nombre important d'allèles, et se scinde en trois régions de gènes codant pour des produits divers : seules les classes I et II sont impliquées dans l'histocompatibilité. La classe I comprend les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C codant pour des glycoprotéines appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Elles s'expriment à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme, mises à part celles du système nerveux central.<sup>[11]</sup> La classe II contient les gènes HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP codant pour des molécules essentiellement retrouvées sur les lymphocytes et les macrophages.

Ce complexe d'histocompatibilité, présentant un important polymorphisme génétique, se transmet par bloc sous forme d'haplotype. Pour rappel, un haplotype correspond à un groupe d'allèles localisés en différents loci d'un même chromosome. Ainsi, à sa naissance, un enfant possède un haplotype paternel et un haplotype maternel, et exprime donc 12 molécules HLA.<sup>[1]</sup>

### 2.1.2. La greffe de CSH :

Ce type de greffe a pour objectif l'apport durable de CSH d'un donneur sain vers un receveur dans le but de remplacer les cellules mal ou non fonctionnelles de sa moelle osseuse. Actuellement, les pathologies identifiées comme indication pour ce type de greffe peuvent être malignes ou non :

- Les maladies malignes traitées sont : les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoblastiques, les leucémies chroniques myéloïdes ou lymphoïdes, les syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs, les lymphomes (non Hodgkiniens et maladie de Hodgkin), les myélomes et, plus rarement, certaines tumeurs solides ou les histiocytoses.

- Les maladies non malignes sont : les aplasies médullaires constitutionnelles (maladie de Fanconi) ou acquises, les déficits immunitaires combinés sévères, les hémoglobinopathies (formes sévères de thalassémie et drépanocytose), et les déficits enzymatiques portant sur le tissu hématopoïétique (maladie de Gaucher)

La stratégie thérapeutique envisagée repose sur un arbre décisionnel plaçant en première intention le donneur HLA parfaitement compatible. Ce n'est qu'en cas d'absence de celui-ci que le clinicien se tournera vers une source alternative de CSH. (Annexe I) Il en existe trois : la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang de cordon. En effet, à la naissance, elles sont abondamment localisées dans le placenta et le cordon ombilical reliant le nouveau-né à sa mère : on y retrouve dix fois plus de cellules CD34<sup>+</sup> que dans le sang périphérique d'un adulte. <sup>[11]</sup>

La sélection du donneur est effectuée selon le typage HLA. Lors d'une greffe de moelle osseuse, la compatibilité HLA s'effectue en évaluant 10 molécules qui sont HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ. Dans le cadre d'une allogreffe de CSH de sang placentaire, seule l'évaluation des antigènes HLA-A, -B et -DR est nécessaire. En raison de l'immaturation des cellules contenues dans le sang placentaire, la présence d'un ou deux antigènes HLA incompatibles est tolérée. Les greffons sélectionnés dans ce contexte ont donc une compatibilité allant de 4/6 à 6/6 allèles identiques. <sup>[11]</sup>

Actuellement, les seuils de qualifications imposés sont : à réception et avant miniaturisation, les greffons doivent présenter un volume supérieur à 70mL et un nombre de CNT par unité de  $160 \times 10^7$ .

Dans le cas où le degré de compatibilité est plus faible, le greffon doit être d'autant plus riche en CSH CD34<sup>+</sup> et en cellules nucléées totales (CNT) afin d'atténuer au maximum l'apparition d'effets indésirables liés à une incompatibilité HLA. En effet, une vigilance accrue est nécessaire pour dépister une lenteur de reconstitution hématologique, un rejet du greffon, une rechute de la maladie ou encore l'apparition d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) qui s'associe à une morbidité et à une mortalité importantes.

Il s'agit de la principale complication d'une allogreffe de CSH : les cellules immunocompétentes du greffon agissent contre les cellules de l'hôte dans le but de les détruire. C'est pour combattre cela qu'en 2010, le groupe Eurocord a publié de nouvelles recommandations pour une sélection optimale des USP selon le degré de compatibilité HLA. Créé en 1995 par le professeur E. Gluckman, ce registre 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. Il a alors été convenu : pour une compatibilité HLA de 5-6/6, le greffon doit posséder au moins  $2,5 \cdot 10^7$  CNT/kg du poids du receveur ; pour une compatibilité HLA de 4/6 ce taux doit être supérieur à  $3,5$  CNT/kg. (Tableau 9) Lorsqu'une USP ne contient pas suffisamment de CNT/kg, une double greffe pourrait être envisagée, avec une dose combinée de CNT/kg  $> 3,0 \cdot 10^7$ /kg [11]

	USP COMPATIBILITE HLA 4/6		USP COMPATIBILITE HLA 5/6 OU 6/6	
	HEMOPATHIE MALIGNNE	CNT/kg $> 3,5 \cdot 10^7$	Cellules CD34 <sup>+</sup> /kg $> 1,7 \cdot 10^5$	CNT/kg $2,5$ à $3,0 \cdot 10^7$
PATHOLOGIE NON MALIGNNE	CNT/kg $> 4,0$ à $5,0 \cdot 10^7$	Cellules CD34 <sup>+</sup> /kg $> 2,0$ à $2,5 \cdot 10^5$	CNT/kg $2,5$ à $3,0 \cdot 10^7$	Cellules CD34 <sup>+</sup> /kg $1,2$ à $1,7 \cdot 10^5$

Tableau 9 : Teneur cellulaire d'une USP recommandée en fonction de la malignité d'une pathologie et de la compatibilité HLA

Lors du traitement des hémopathies malignes par greffe de CSH, l'un des effets primordiaux pour la maîtrise et la non-récidive de la maladie est celui du greffon contre la leucémie. Ce phénomène, nommé effet GvL, est marqué par l'action des cellules immunocompétentes du greffon qui vont reconnaître et détruire les cellules leucémiques du patient. Ceci n'est possible qu'en cas d'allogreffe, non en autogreffe. [11]

D'autre part, les greffes autologues de CSH exposent à un risque important de récurrence de la maladie. En effet, il a été démontré par *Hayani et al.* en 2007 que le processus leucémogène peut se développer sous l'influence d'anomalies chromosomiques ou génétiques présentes dans les cellules du cordon. Autrement dit, réaliser une greffe autologue à un patient leucémique reviendrait à lui réinjecter la maladie dont il est porteur.

### 2.1.3. Historique :

La première greffe de sang placentaire a été effectuée en 1970 chez un adolescent de 16 ans souffrant d'une leucémie lymphoblastique aigüe. Sur une période de 18 jours, il a reçu des unités de sang placentaire (USP) issues de huit donneurs différents et non apparentés, n'ayant pas été testées pour leur compatibilité HLA. Une seule de ces USP a généré une prise de greffe, ce qui lui a permis de demeurer en rémission complète jusqu'à son dernier rendez-vous de suivi à 9 mois. Pourtant, ce n'est que dix ans plus tard, au début des années 1980, qu'il a été établi par l'équipe du Dr Broxmeyer que le sang placentaire était une source de cellules souches hématopoïétiques (CSH) alternative à la moelle osseuse, ouvrant ainsi la voie à l'utilisation clinique du sang placentaire dans le cadre de la reconstitution hématopoïétique. [1] En 1988, l'équipe menée par le professeur Eliane Gluckman à l'hôpital Saint Louis de Paris a réalisé la première allogreffe familiale de sang placentaire qui a permis de démontrer que les CSH du sang placentaire permettaient une reconstitution hématologique et immunologique. Le nouveau-né, une petite fille au typage HLA identique à celui du receveur, a ainsi sauvé son grand frère atteint d'une anémie congénitale de Fanconi (maladie orpheline qui se

caractérise par un arrêt progressif de la moelle osseuse) Au cours de la grossesse, un test de dépistage prénatal avait été réalisé et en était ressorti un caryotype normal et un typage HLA identique à celui du jeune malade. Après le prélèvement au cordon à la naissance, le sang a été cryoconservé avant d'être utilisé, après décongélation pour la transplantation. Au vingt-deuxième jour sont apparus les premiers signes de prise de greffe, suivis ensuite d'une reconstitution hématologique complète. Le succès thérapeutique à long terme est aujourd'hui avéré : le patient est actuellement en bonne santé et présente une reconstitution complète aux niveaux hématologique et immunologique. <sup>[11]</sup> Cette greffe, qui a fait de la France la pionnière dans ce domaine, a engendré un intérêt croissant pour le sang placentaire et de nombreuses avancées ont vu le jour en thérapie cellulaire. Ainsi, à l'initiative d'Eliane Gluckman et du Docteur Marc Benbunan, responsable de l'époque de l'unité de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint Louis, le projet de banque de sang placentaire (BSP) vit le jour, suivi de près par la construction d'une banque publique à New York en 1991. En 1992 et 1993, d'autres banques publiques nationales furent mises en place à Paris, Milan, Düsseldorf, Liège et au Royaume-Uni. Parallèlement, des réseaux d'interrelations nationaux et internationaux se sont développés, dans l'objectif de mettre en commun les informations contenues dans chaque centre. Le plus grand registre international actuellement disponible est également le plus ancien : il s'agit du Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), né en 1988. En 1994, le Dr Kutzberg et son équipe ont pratiqué la première greffe non apparentée de sang placentaire ; puis en 1996 on a démontré la faisabilité des greffes allogéniques de sang de cordon présentant une compatibilité HLA partielle. <sup>[12]</sup> Depuis, de nombreuses publications ont confirmé la possibilité d'utiliser le sang placentaire de donneur discordant au niveau HLA, sans lien de parenté avec le receveur, pour assurer une reconstitution hématopoïétique après traitement avec un régime myéloablatif <sup>[1]</sup>

En 1999, l'Agence Française du Sang (devenue l'Etablissement Français du Sang - EFS) et l'Etablissement Français des Greffes (devenue l'Agence de la BioMédecine - ABM) créent le Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP). Celui-ci regroupe les banques de sang placentaire à visée allogénique et non lucratives présentes sur le territoire français.

Les années 2000 ont vu un tournant décisif quant à l'utilisation des USP comme réelle alternative à la moelle osseuse. En effet, longtemps réservées à un usage exclusivement pédiatrique relatif aux faibles quantités de CSH contenues dans le sang placentaire, les greffes de sang placentaire chez l'adulte connaissent depuis 2004 un essor considérable, en particulier grâce au développement de protocoles cliniques permettant la greffe de deux ou voire trois USP différentes chez un même patient <sup>[1]</sup> Les indications de greffe de CSH placentaires se sont alors vues considérablement élargies.

## 2.2. La place du sang placentaire en France :

### 2.2.1. Législation :

Longtemps considérés comme simples déchets opératoires, le sang de cordon, et par extension le cordon lui-même ainsi que le placenta, possèdent aujourd'hui un statut juridique qui les érige au même rang que le sang circulant. En effet, l'article L1241-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi de bioéthique de 2011, stipule que « *le prélèvement de cellules hématopoïétiques du sang du cordon et du sang placentaire ainsi que des 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.* »

Dans le cas d'une allogreffe intrafamiliale, le don n'est possible que sur prescription du médecin spécialiste responsable de l'enfant malade, selon les modalités prévues par un groupe d'experts désignés par le RFSP.

D'autre part, en vertu de l'article L.1245-5 du Code de la Santé Publique, toute exportation d'élément ou produit du corps humain doit être effectuée par un organisme autorisé par l'ANSM. A ce jour en France, aucun établissement n'a l'autorisation de transporter des cellules du sang de cordon en vue d'un usage autologue vers des pays dont la législation permet ce type d'utilisation personnelle – comme l'Espagne, la Pologne, l'Angleterre ou l'Allemagne. Les sociétés privées localisées dans ces pays demandent aux parents de gérer la sortie du territoire français du sang placentaire prélevé. Cette pratique absolument illégale, va à l'encontre des dispositions de conservation et de sécurité sanitaire définies par le Code de la Santé Publique (art. L1235-1 et L.1245-5) : elle est passible d'une sanction d'ordre pénal. (art. 511-8 à 511-8-2 du Code Pénal) <sup>[13]</sup>

### 2.2.2. Ethique

*Primum non nocere* - « en premier lieu, ne pas nuire ». Ce dogme abstentionniste, appris aux étudiants en médecine et en pharmacie, est attribué à Hippocrate qui l'a mentionné dans son traité des Epidémies (I,5) en 410 avant J.-C. La bioéthique actuelle ne l'a pas oublié. En effet, les principes directeurs en ce domaine sont ceux d'autonomie, de bienfaisance, de non malfaisance et de justice. Le prélèvement de sang de cordon étant indolore et non intrusif, il respecte le principe de non malfaisance. <sup>[10]</sup> En France, le Code Civil est garant du respect des éléments et produits détachés du corps humain au travers de la loi du 29 juillet 1994. <sup>[14]</sup> Elle assure le respect de la primauté de la personne en bannissant toute atteinte à son intégrité, et ce dès le commencement de sa vie. Sont également fixés les principes d'inviolabilité, de non patrimonialité, de consentement éclairé du donneur, de gratuité et d'anonymat régissant le don des éléments et des produits détachés du corps humain. S'y rajoutent les principes généraux de sécurité sanitaire, de biovigilance et d'interdiction de la publicité fixés par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

Or, le 12 décembre 2016, la sphère médiatique s'empare d'un dossier relayé au grand public. Par une ordonnance datant du 21 novembre 2016, le Tribunal de



Grande Instance de la ville de Grasse a autorisé un couple à conserver le sang du cordon ombilical de son enfant à naître, pour un usage médical futur, « *au regard des nécessités thérapeutiques dûment justifiées* ». Le sang de cordon prélevé à la naissance de la petite fille le 14 décembre 2016, a donc été exporté en Angleterre dans un établissement privé.<sup>[15]</sup> Cette décision a soulevé l'opinion publique et replacé le sang de cordon au cœur du débat. En effet, une brèche s'est ouverte dans la loi de bioéthique et il n'est pas impossible de voir d'autres familles tenter de faire jurisprudence.

Deux thématiques éthiques sont alors mises en exergue : la place des banques privées ou mixtes, et celle des bébés « double-espoir ».

La loi française n'autorise que les banques de sang placentaire publiques ayant pour but la conservation des CSH issues du cordon ombilical en vue d'une démarche de don allogénique altruiste. Ceci fait de la France une exception européenne. En effet, de nombreux pays ont vu naître des banques privées à but lucratif, permettant, contre rémunération, la conservation des CSH pour un usage autologue ou exclusivement réservé à la descendance. Les sommes demandées aux familles dans ce type d'établissement varient de 1000 à 3500 euros pour une conservation de 20 ans.<sup>[15]</sup> Au sein de l'Europe, certains états comme l'Espagne ou l'Angleterre en 2007, ont créé un système de banque mixte – ou hybride – à la fois publique et privée. Le sang placentaire peut y être conservé en deux échantillons : l'un réservé à un usage autologue, l'autre à visée allogénique. Face à cette disparité intracontinentale, il apparaît nécessaire de rappeler qu'il n'existe à ce jour aucune preuve de l'efficacité, ni de la sécurité d'une greffe autologue de CSH dans le traitement d'hémopathie maligne. Elles ne présentent aucun intérêt thérapeutique dans le traitement de pathologies génétiques ou métaboliques. On comprend ainsi que les compagnies privées encourageant les familles en situation de vulnérabilité n'agissent pas sur la base de données scientifiques, mais bel et bien dans un but lucratif. Cette attitude va à l'encontre des principes d'équité, de solidarité, de gratuité et constitue une discrimination par l'argent. En 2002, le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) s'était penché sur la question et avait

publié un avis le 12 décembre 2002 mettant en garde contre cette conservation autologue utilitariste, utopiste et commerciale. Dix ans plus tard, il a réaffirmé la pertinence de l'interdiction des banques privées de sang placentaire dans son avis n°117. <sup>[10]</sup>

Outre ces dérives mercantiles, un deuxième dilemme éthique vient s'imposer dans le cadre du don de sang de cordon, celui du bébé dit « double-espoir » ou « médicament ». Cette appellation désigne la technique de double diagnostic préimplantatoire (DPI) initiée en 2001 aux Etats-Unis, dans le cadre de greffe intrafamiliale. Elle vise à sélectionner, dans un premier temps, les embryons non porteurs de la maladie dont l'enfant aîné est atteint, puis, parmi ceux-ci, un embryon HLA compatible avec le receveur. Cette stratégie thérapeutique semble à première vue être dénuée de tout point négatif : elle permet à l'enfant à naître d'être exempt de la maladie, et à l'enfant malade l'espoir d'obtenir enfin un donneur compatible. Il semble cependant opportun de mentionner l'avis du CCNE de 2002 <sup>[16]</sup> stipulant que « tout acte ou tout processus médical affectant un embryon, destiné à être implanté doit avoir pour fin première son bien propre et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naître » mais « permettre qu'un enfant désiré représente de plus un espoir de guérison pour son aîné, est un objectif acceptable s'il est second. » En France, la loi autorise cette technique depuis 2004 par l'article L.2131-4-1 du Code de la Santé Publique, en rappelant que le désir de grossesse du couple doit prévaloir sur celui de concevoir un donneur potentiel. Ce double DPI, bien qu'autorisé, reste très encadré : l'Agence de la Biomédecine délivre les autorisations au cas par cas selon les situations familiales. Les pathologies entrant en compte sont rares, elles sont d'ordre hématologique et entraînent une déficience immunitaire pouvant être contrée par une allogreffe de CSH (anémie de Fanconi, thalassémie, leucémies, drépanocytose...). Pour obtenir le droit de recourir à ce double DPI, le couple doit démontrer le caractère incurable de la maladie de l'enfant susceptible d'entraîner le décès dans les premières années de vie, mais également la possibilité d'amélioration décisive de l'état de santé du malade. Il doit fournir un consentement écrit de manière réitérée. Il est évident qu'une telle démarche affecte psychologiquement chaque membre de la famille. Les parents, déjà vulnérables quant à la maladie de leur aîné, vont

porter le poids de ce travail de sélection. En effet, quelle attitude adopter en cas d'échec ? Que faire face à ces embryons non compatibles ? Il peut apparaître difficile de réussir à dissocier totalement ce désir de grossesse et l'espoir que celui représentait. Les frontières avec une nouvelle forme d'eugénisme sont fragiles. Le couple n'est pas le seul à être touché par cette méthode thérapeutique. En effet, quelle place aura ce bébé « sauveur » représentant l'espoir mais également l'échec potentiel ? Il portera seul le poids de la réussite ou de l'échec. Quant à l'enfant malade, il pourra se sentir redevable à vie face à ce frère ou cette sœur l'ayant sauvé.

En conclusion, la France, exception européenne en perpétuelle remise en question, fait du respect des lois de bioéthique son cheval de bataille. Elle ne souhaite pas user de la médecine pour mettre à profit ses intérêts économiques. Il est donc intéressant de se pencher sur la place actuellement occupée par le Réseau Français de Sang Placentaire et sur l'activité du Registre France Greffe de Moelle, tous deux administrés par l'ABM.

### 2.2.3. Financement du Réseau Français de Sang Placentaire:

Comme dit précédemment, le RFSP, créé en 1999, regroupe toutes les banques publiques non lucratives de conservation du sang de cordon, ainsi que toutes les maternités partenaires autorisées par le Ministère de la santé. Ce réseau est piloté par l'Agence de la Biomédecine qui collabore étroitement avec de nombreux acteurs tant nationaux, comme l'EFS, l'ARS, les établissements de santé, les professionnels de santé ou encore les associations, qu'internationaux, de par les registres mis à disposition. L'ABM gère également le Registre France Greffe de Moelle (RFGM), registre national, créé en 1986, faisant état des donneurs de moelle osseuse et des USP, mais également des patients nationaux et internationaux en attente d'une greffe. Lors de la création du RFSP, seules trois banques conservaient le sang placentaire, celles de Paris Saint-Louis, Besançon et Bordeaux.

En 2005, la France, bien qu'état pionnier dans ce domaine, n'est située qu'à la seizième place du classement mondial en terme d'USP banquées par habitant. Puis, en 2007, l'ABM lance un appel d'offre permettant l'ouverture de quatre nouvelles banques. L'année suivante, le rapport sénatorial de la politicienne Marie-Thérèse Herman met en avant « le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical » et préconise d'augmenter le nombre d'USP stockées en France à 50 000 dans l'objectif de contenter la moitié des besoins nationaux. Cette annonce interpelle le gouvernement qui, en 2009, annonce la mise en place d'une campagne de financement afin de développer le RFSP: le Plan Cancer II 2009-2013. Ainsi, la somme de 30 millions d'euros est reversée au réseau dans le but d'obtenir un stock national de 30 000 USP à la fin de l'année 2013.

Les banques et les maternités partenaires se développent alors rapidement aux quatre coins de France, grâce au mode de financement suivant : chaque banque reçoit une aide de 150 000 euros permettant de couvrir une partie de ses frais de lancement. Par la suite, une rémunération de l'ordre de 2000 euros est versée pour chaque prélèvement banqué et inscrit sur le registre international des USP. <sup>[1]</sup> Au mois de janvier 2013, on dénombre 12 banques publiques collaborant avec 75 maternités publiques ou privées, couvrant ainsi 25% des naissances annuelles. <sup>[11]</sup> Le 27 novembre 2013, l'objectif fixé par le Plan Cancer II est atteint : 30 000 USP sont banquées en France. Le financement se stoppe alors brutalement et de nombreuses banques se voient contraintes de fermer leurs portes. En effet, les coûts de financement d'une banque publique de sang placentaire sont importants et on ne peut les négliger. De manière chronologique, on dénombre les coûts de prélèvement et de transport de l'USP depuis la maternité jusqu'à la banque, suivis par ceux nécessaires au contrôle qualité lors de son arrivée dans l'établissement. Viennent ensuite les dépenses liées à la production, à la miniaturisation, au deuxième contrôle qualité et à la caractérisation microbiologique et virologique de l'USP conditionnée. A tous ces frais s'ajoutent ceux de la rémunération du personnel, de la structure accueillant la banque et de l'amortissement et de la maintenance du matériel. En finalité, le financement d'une banque publique de

sang de cordon s'élève à environ 425 000 euros, soit 2 125 euros par USP inscrite sur les registres internationaux. <sup>[1]</sup>

Dès lors, à compter de 2015, le financement du RFSP s'effectue via une Mission d'Intérêt Général (MIG) calculée en fonction de l'activité de prélèvement réalisée l'année précédente par l'établissement. A l'heure actuelle, le territoire français ne compte plus que 5 banques de sang placentaire, une biothèque et 27 maternités, ce qui constitue une importante disparité. (Annexe II)

Dans sa lancée, le gouvernement lance un troisième Plan Cancer 2014-2019. Celui-ci vise notamment le renforcement des conditions de la réalisation des allogreffes de CSH et l'évaluation du dispositif au regard des besoins territoriaux et de la qualité. L'action menée a donc cette fois pour objectif d'améliorer l'efficacité du RFSP, c'est-à-dire de pérenniser le renouvellement et le développement des stocks de manière à obtenir des USP moins nombreuses mais plus qualitatives. <sup>[1]</sup>Alors, depuis 2015, les banques du RFSP ne conservent que les USP les plus riches en cellules : sur dix prélèvements de sang de cordon, une seule poche va être congelée. Plus le greffon est riche en cellules, meilleure sera la survie du receveur.

Conjointement, le Ministère de la Santé a lancé le troisième Plan Greffe 2017-2021, qui vient appuyer les objectifs fixés par le dernier Plan Cancer. Le premier point énoncé est de « faciliter le maintien et l'accès à toutes les sources possibles de greffons de CSH afin de répondre aux besoins des patients. » <sup>[17]</sup> Un de ses objectifs est la conservation de 1000 USP par an dans les banques de sang et leur inscription sur le RFGM, en ciblant leur qualité afin de satisfaire les besoins des patients, enfants comme adultes. Pour se faire, les experts préconisent le prélèvement d'environ 10 000 cordons ombilicaux en maternité, avec un volume supérieur à 80 ml et une richesse cellulaire supérieure ou égale à  $160 \times 10^7$  CNT.

#### 2.2.4. Le Registre France Greffe de Moelle :

Créé en 1986, le Registre Français Greffe de Moelle assure la validation du donneur, la coordination et l'organisation des prélèvements de moelle osseuse. Il est également le garant du respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur. En résumé, le RFGM représente l'interface unique entre les différents acteurs qui sont le médecin greffeur, les centres donneurs et les registres internationaux.

Il semble important de faire référence à la dimension altermondialiste qui entoure le don de sang placentaire. En effet, de par l'immense diversité HLA, la chance pour un patient de trouver un donneur non apparenté compatible est estimée à une sur un million. On comprend donc aisément qu'aucun registre ne saurait s'auto suffire en quantité de greffons conservés. C'est pourquoi, en 2004, le Réseau Français Greffe de Moelle devint le premier membre actif accrédité de l'association mondiale World Marrow Donnor Association (WMDA) regroupant tous les registres existant sur l'ensemble des continents. Elle a pour mission d'éditer les recommandations des bonnes pratiques régissant les échanges d'USP au travers le monde, afin de garantir la sécurité des donneurs et des receveurs. Tout registre répondant strictement à tous les critères qualité imposés se verra remettre une accréditation par l'association. L'efficacité des systèmes de communication mis en place par ces registres permet l'identification d'un potentiel donneur compatible à l'échelle internationale dans les 24 heures. <sup>[18]</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, la base de données néerlandaise Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) précédemment citée a fusionné pour devenir un service à part entière de la WMDA. Elle coordonne le recensement des phénotypes HLA et d'autres données pertinentes concernant les donneurs de CSH et les unités de sang placentaire à travers le globe.

A l'heure actuelle, la BMDW comprend 74 registres de donneurs volontaires issus de 53 pays ainsi que 53 banques de sang de cordon situées dans 36 pays. En faisant partie intégrante de ce programme, le RFGM permet donc l'accès aux données de tous les centres greffeurs et donneurs présents dans le

monde, soit 28 millions de donneurs volontaires de moelle osseuse et 744 000 unités de sang placentaires en 2017. [17]

A l'échelle européenne, il existe le registre Eurocord, créé en 1995 par le Professeur Gluckman, qui recueille, analyse et valide les données cliniques de suivi des patients greffés avec des unités de sang placentaire en Europe et dans d'autres centres de greffe intercontinentaux. Cette plateforme de recherche regroupe biologistes, scientifiques et cliniciens qui travaillent à l'élaboration de nouveaux protocoles thérapeutiques. Ils s'intéressent également de près aux applications potentielles du sang placentaire en médecine régénérative. En juillet 2010, il a intégré l'Agence de la Biomédecine qui a donc repris sa gestion en intégralité. Dans son dernier bilan publié, l'Eurocord interpelle sur l'importante diminution du nombre d'allogreffes d'USP pratiquées dans les pays européens en 2016. Au niveau continental, la France, nettement en tête jusqu'en 2016 devant l'Espagne et l'Italie, reste aujourd'hui le pays européen le plus actif dans la distribution d'USP vers les pays voisins.(Fig2)

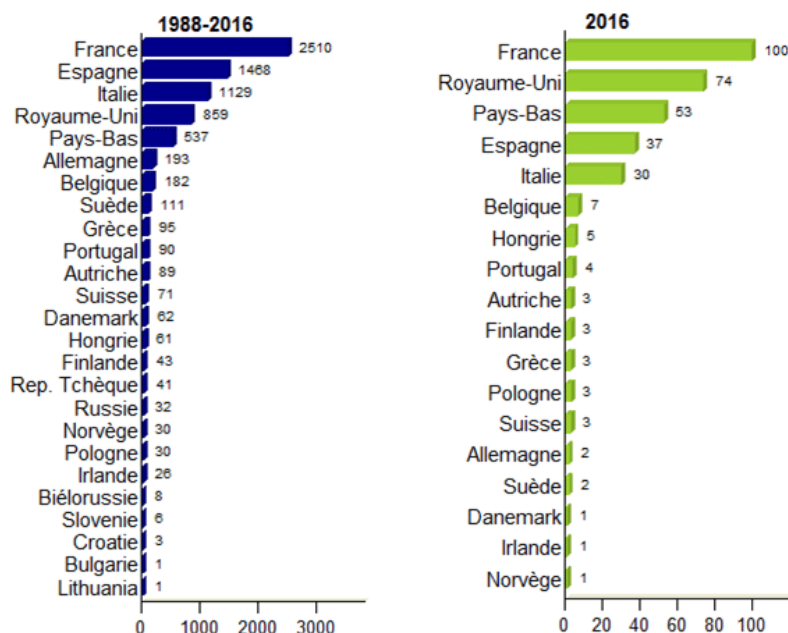


Figure 2 : Distribution des greffes non apparentées par pays en Europe - données disponibles dans la base Eurocord: a. 1988-2016 b. 2016 [19]

A l'échelle mondiale, ce sont les très nombreuses banques américaines qui ont occupé la première place en matière de cession d'USP vers l'Europe jusqu'en 2016, avant d'être devancées par l'Espagne et la France. (Fig 3)

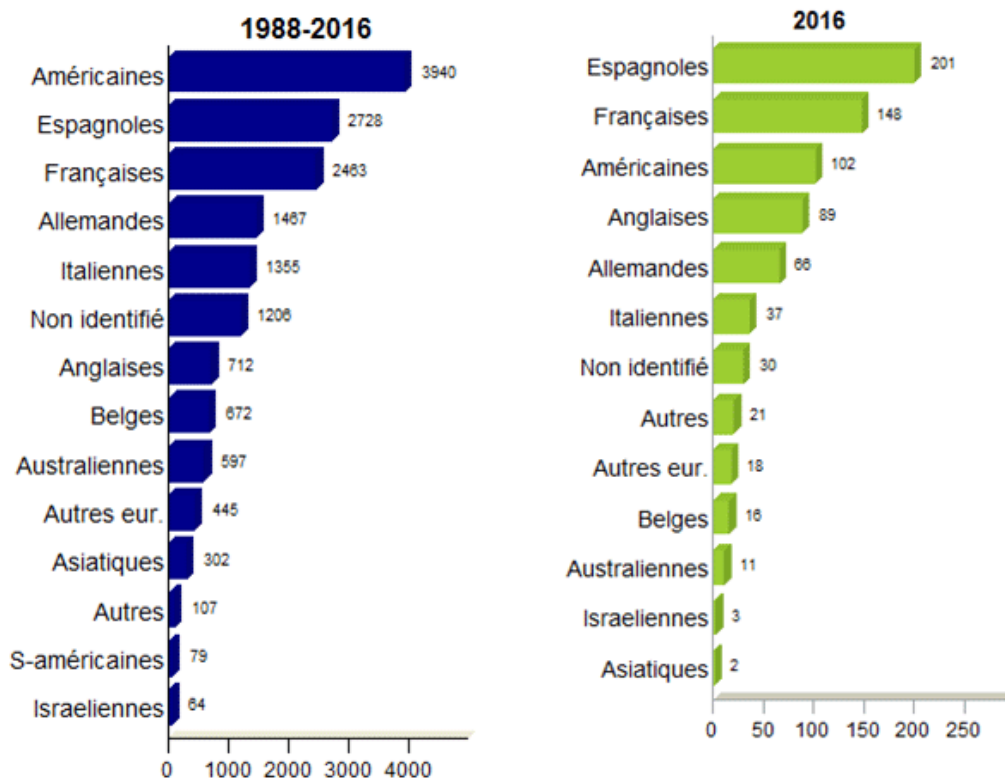


Figure 3 : Origine des USP non apparentées greffées - données disponibles dans la base Eurocord: a. 1988-2016 b. 2016 [19]

Dans son rapport annuel de 2016 résumant l'activité du RFGM, l'Agence de la Biomédecine constate que le taux de cession d'USP destinées aux patients nationaux est en nette diminution depuis 2014, après avoir connu un essor important de 2005 à 2009. Pour rappel, l'année 2005 fut marquée d'une découverte thérapeutique considérable, celle des greffons combinés permettant le traitement de patients adultes, faisant du sang placentaire une véritable alternative à la moelle osseuse. Alors, longtemps plus utilisées que les greffons de moelle, les USP ont cependant vu la tendance s'inverser en 2015. (Fig 4) Ces résultats sont en corrélation avec ceux publiés par le registre Eurocord mettant en évidence une baisse du taux d'allogreffes de sang placentaire au niveau européen. La proportion des greffes de sang de cordon en 2016 représentait alors 5,2% des allogreffes totales, contre 16,1% au lancement du Plan Cancer



II. Qu'il s'agisse d'USP simples ou doubles, les taux de cession sont aujourd'hui en baisse, tant au niveau national qu'international.

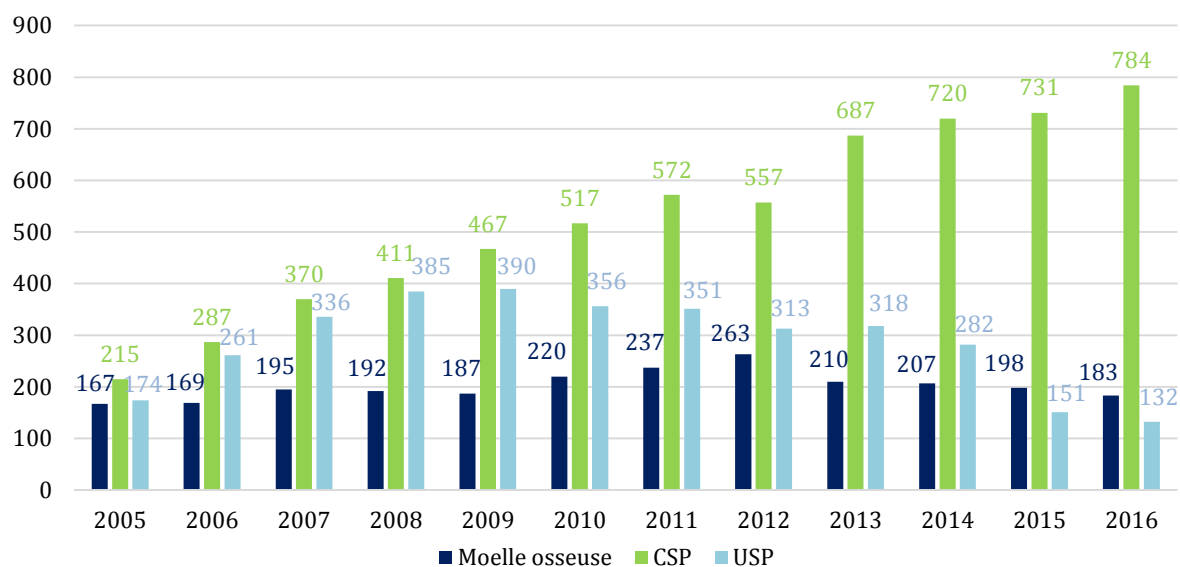


Figure 4 : Répartition des prélèvements/cessions des sources de CSH par année de 2005 à 2016 pour les patients nationaux [19]

Au 31 décembre 2016, on dénombrait alors 35 103 USP au sein du réseau français. Ce chiffre s'élevait à 744 319 au niveau international. Sur les 3 722 patients nationaux inscrits à l'époque, 967 bénéficièrent d'une allogreffe non apparentée. Pour 103 d'entre eux, il s'agissait d'une greffe de sang placentaire réalisée avec un greffon, national ou international, constitué d'une ou deux USP. En effet, 30 patients adultes ont reçu un greffon combiné de deux USP. Au niveau international, 97 patients ont été transplantés avec un greffon de sang placentaire d'origine française. Au total, 132 USP ont été cédées en France cette année-là. Concernant l'âge moyen des patients français receveurs de CSH toutes sources confondues, il était de 46 ans fin 2016 contre 41 ans en 2012. (Dans le cas du don de sang placentaire, les malades greffés en 2016 étaient majoritairement des mineurs traités pour des hémopathies malignes. Parmi eux, seuls quatre ont fait l'objet d'une greffe intrafamiliale.

Cette décroissance n'est pas sans explications. En effet, depuis 2014, et plus particulièrement à partir de l'année 2015, émerge un nouveau type d'allogreffe représentant une alternative thérapeutique : la greffe haplo-identique.

### 2.3. Greffe de sang placentaire versus greffe haplo-identique :

La greffe haplo-identique est une allogreffe intrafamiliale HLA semi-compatible réalisée moyennant une stratégie d'immunosuppression post-greffe immédiate. Comme cela a été précédemment évoqué dans les rappels pour 50% de celui de son père : il a donc dès la naissance deux donneurs potentiels en cas de situation pathologique. Le prélèvement peut également s'effectuer chez tout membre de la famille présentant un des deux haplotypes HLA du patient (frères ou sœurs non HLA-identiques, enfants, oncles ou tantes, voire cousins ou cousines germaines).<sup>[19]</sup> La chance d'identifier au moins un proche au premier degré HLA-identique est élevée à plus de 95%. Cette rapidité d'accès à un greffon est un des précieux avantages de la greffe haplo-identique.

Cependant, la compatibilité HLA n'étant que partielle, la principale difficulté de ce type de greffe est l'allo réactivité provoquant un risque élevé de non prise de greffe, de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et de décès. En raison du rôle primordial des lymphocytes T dans la GVHD, ces cellules ont été enlevées du greffon par sélection des CSH CD34+. Après plusieurs années d'études et d'essais, deux approches sont aujourd'hui utilisées : la déplétion sélective *ex vivo* de cellules T et la déplétion *in vivo* des cellules allo réactives par le cyclophosphamide post greffe<sup>[20]</sup> Ce dernier est un immunodépresseur. Kekre et al.<sup>[3]</sup> ont publié en 2016 une revue de la littérature dans le but de comparer les résultats des différentes études menées sur ce type de greffe afin de guider au mieux les médecins dans leur choix de greffons de CSH. Les comparaisons disponibles ne reposent que sur des données d'observation et de petits essais

cliniques de phase II. Toutefois, un essai randomisé de phase III comparant la greffe de sang placentaire à la greffe haplo-identiques est en cours aux Etats-Unis.

Les principaux résultats retrouvés dans les différentes études sont les suivants :

- Le temps de greffe : la récupération des plaquettes et des neutrophiles est plus lente lors d'une transplantation d'USP
- La défaillance de la greffe : le taux de d'échec est supérieur lors d'une greffe d'USP
- La maladie du greffon contre l'hôte (GvH) : les deux types de greffes sont équivalents
- La rechute : le taux de rechute est généralement plus élevé lors d'une greffe haplo-identique, plus particulièrement lors de l'utilisation de cyclophosphamide post transplantation.
- La mortalité liée à la greffe : compte tenu du retard de prise de greffe et du risque plus élevé d'échec, la greffe d'USP semble présentée un taux plus élevé.
- La survie globale : les deux types de greffes sont comparables, avec un léger avantage lors de greffe haplo-identique avec utilisation de cyclophosphamide.

Le développement des allogreffes haplo-identiques est trop récent pour évaluer leur impact sur l'ensemble des indications. Elles semblent cependant représenter une alternative thérapeutique efficiente quant à l'avenir des traitements d'hémopathies, chez l'adulte notamment. Ce manque de recul et de données à 3-4 ans ne permettent pas d'affirmer quelle source de CSH devrait primer sur l'autre lorsqu'il n'y a pas de donneur apparié disponible. Il apparaît cependant plus raisonnable de greffer les patients à haut risque de récurrence avec des USP.

En France en 2016, les greffes haplo-identiques ont été plus fréquemment pratiquées que les greffes de sang de cordon : au nombre de 316, elles représentaient 35% des greffes intrafamiliales. La publication du Plan Greffe

2017-2021 fait référence à ces greffes à l'avenir prometteur. Dans le point numéro 5 visant le maintien à un accès de qualité à la greffe de CSH, le Ministère de la Santé entend « suivre les évaluations des résultats des greffes haplo-identiques ». Pour se faire, deux actions sont évoquées :

⇒ Suivre les évaluations de ces greffes au niveau national et international, les recommandations émises à travers le monde et les conséquences engendrées, principalement sur les greffes de sang de cordon.

⇒ Redéfinir la stratégie de stockage d'USP en fonction des recommandations des sociétés savantes et des professionnels. <sup>[17]</sup>

L'émergence de ces greffes haplo-identiques dans le traitement des hémopathies amène à se questionner sur l'avenir des 35 103 unités du Réseau Français de Sang Placentaire. Leur richesse cellulaire fascine et est au cœur de recherches scientifiques prometteuses ouvrant la porte à de nouvelles applications extra-hématologiques.

#### 2.4. Recherche et perspectives d'avenir :

Initialement utilisé pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de pathologies hématologiques, le sang placentaire est aujourd'hui au cœur de nouvelles applications, principalement en médecine régénérative. En effet, outre les CSH, rappelons que le sang de cordon contient des Progéniteurs Endothéliaux Circulants (PECs) et des Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM). Depuis près de vingt ans, de nombreuses recherches scientifiques sont menées dans l'objectif de développer de nouvelles thérapies cellulaires basées sur l'utilisation des cellules endothéliales et mésoenchymateuses du sang du cordon et de ses annexes, mais également de son plasma ou de son sérum.

#### 2.4.1. Les Cellules Souches Mésenchymateuses :

Les Cellules Souches Mésenchymateuses, circulant en nombre extrêmement limité dans les vaisseaux ombilicaux, sont abondamment retrouvées dans la partie moyenne de la paroi du cordon (appelée gelée de Wharton) mais également dans le placenta. On les retrouve aussi dans la moelle osseuse après la naissance, leur nombre diminuant avec l'âge. Il s'agit de cellules multipotentes, c'est-à-dire capable de produire plusieurs types de cellules spécialisées comme les chondrocytes (cartilagineuses), les ostéoblastes (osseuses), les myocytes (musculaires) et les adipocytes (graisseuses). Ces cellules spécialisées ont chacune leurs propres formes caractéristiques de structures et de fonctions. On retrouve donc les CSM dans différentes applications de réparations osseuses, cardiovasculaires ou encore lors de brûlures graves. D'autres études controversées ont suggéré que les CSM auraient la capacité de se différencier en d'autres types cellulaires comme les cellules nerveuses, endothéliales ou hépatiques. Aucun résultat n'a été confirmé à ce jour. Hormis cette faculté de différenciation, les CSM présentent des propriétés immunosuppressives et immunomodulatrices faisant l'objet de recherches cliniques pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) ou de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes comme le diabète de type 1 ou la sclérose en plaque.<sup>[19]</sup> Enfin, les CSM possèdent une sorte d'« effet support » pour les autres cellules. Autrement dit, elles assurent la production de molécules d'adhésion, de cytokines, de facteurs de croissance, mais aussi des récepteurs de ces molécules, entraînant ainsi l'émission de signaux permettant un phénomène de *homing*.<sup>[21]</sup> Ceci signifie que les cellules circulantes vont migrer de manière spécifique vers les sites où les tissus sont lésés afin de participer à leur réparation.

En octobre 2017, Rizk et al.<sup>[4]</sup> ont publié une revue systématique de la littérature rassemblant toutes les études pertinentes menées sur l'homme décrivant l'utilisation d'unité de sang placentaire à visée régénérative ou dans un objectif de modulation de troubles immunitaires. Cette analyse s'inscrit dans la continuité de leur publication de 2013 fournissant un aperçu initial des études

et essais en cours cette année-là. La période écoulée entre ces deux articles a vu s'accroître le nombre d'études publiées (8 à 10 par an depuis 2010), plus particulièrement concernant les troubles neurologiques, mais également le nombre de patients signalés dans les études (environ 100 patients supplémentaires par an depuis 2010). Les publications proviennent essentiellement de Chine, des Etats-Unis, de Corée et d'Europe. Ces résultats suggèrent une accélération de l'activité clinique dans le domaine de la thérapie cellulaire basée sur le sang de cordon.

Au total, l'analyse incluait 57 études portant sur 814 patients. L'indication thérapeutique la plus fréquemment signalée était le traitement de pathologies neurologiques, suivie par le traitement du diabète de type 1, des pathologies cardiovasculaires et des maladies hépatiques. En finalité, 43 études (soit 75% des patients inclus) ont signalé un bénéfice éventuel pour les malades. Parmi les 57 études incluses, 16 incluaient des groupes de contrôle pour comparaison (353 patients). L'analyse a permis d'identifier trois indications thérapeutiques ayant fait l'objet de plusieurs études prospectives contrôlées : la paralysie cérébrale, le diabète de type 1 et la cirrhose. Il est très encourageant qu'un nombre croissant d'études publiées incluent des groupes témoins prospectifs afin d'évaluer l'efficacité des cellules dérivées des unités de sang placentaire. Bien que l'hétérogénéité régnant entre les différentes études empêche pour le moment une mise en commun significative des données, les traitements basés sur ces cellules gagnent en fiabilité. Il semblerait donc judicieux que les différents établissements liés à la transplantation et les organismes de réglementation se préparent à une demande clinique grandissante dans ce domaine.

En somme, la perspective d'une thérapie cellulaire utilisant les cellules souches mésenchymateuses des USP est attrayante et prometteuse pour l'avenir. Les observations publiées soulignent cependant la nécessité d'une expertise rationnelle, transparente et fondée sur des preuves scientifiques afin de garantir la sécurité des receveurs comme des donneurs.

#### 2.4.2. Les Progéniteurs Endothéliaux Circulants :

Les Progéniteurs Endothéliaux Circulants sont des précurseurs cellulaires jouant un rôle émergent en biologie vasculaire. Ils sont définis par leurs capacités de prolifération et de différenciation en cellules endothéliales in vitro, ainsi que par leur aptitude à promouvoir la néo-vascularisation in vivo. Leur interaction avec les cellules sanguines et vasculaires permet en effet de leur dicter leurs rôles pendant la réparation endothéliale. Plus spécifiquement, les signaux échangés avec les plaquettes circulantes induisent leur migration et leur action au niveau des sites de lésions vasculaires.

La première description de ces PECs revient à Asahara qui, en 1997, a mis en évidence la présence de cellules mononuclées dans le sang périphérique adulte exprimant les antigènes CD34<sup>+</sup> et VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), capables de différenciation endothéliale et de revascularisation de tissus ischémiques chez l'animal. <sup>[8]</sup> Par la suite, il a été démontré que le sang de cordon ombilical contenait des quantités de PECs environ 10 à 30 fois supérieures à celles du sang périphérique adulte, ainsi qu'un potentiel clonogénique très supérieur lié à l'immaturité des cellules souches du sang placentaire. <sup>[22]</sup> Différents travaux de recherche ont rapporté une hétérogénéité cellulaire : il existe en réalité deux sous-populations de Progéniteurs Endothéliaux Circulants qui sont :

- Les PECs d'origine hématopoïétique dits « précoces » ou « myéloïdes » : ils se caractérisent par un délai d'apparition rapide d'environ 3 à 7 jours après mise en culture. Ils ont un potentiel de prolifération limité et forment des colonies de cellules atypiques partageant des marqueurs endothéliaux et monocytaires/macrophagiques. Ils sont incapables de former un réseau vasculaire in vitro. <sup>[8]</sup>
- Les PECs d'origine non hématopoïétique dits « tardifs » ou « angioblastes vrais », également appelés ECFC (Endothelial Colony Forming Cells) : à l'inverse des PECs précoces, ils se distinguent par un délai d'apparition en culture plus long de 9 à 21 jours et par un potentiel de prolifération très élevé.

Les ECFC génèrent des colonies homogènes de cellules endothéliales et permettent la formation de néo vaisseaux fonctionnels in vivo. [22]

Les années 2000 ont vu paraître de nombreux essais cliniques, soutenus par des résultats précliniques encourageants, testant l'intérêt d'une injection autologue de ces PECs dans le traitement de pathologies ischémiques. L'effet bénéfique de ce type de transplantation a donc été mis en valeur dans plusieurs études animales présentant des pathologies ischémiques cérébrales, myocardiques ou périphériques. L'injection des PECs s'accompagnait d'une augmentation de la néo-vascularisation et de la perfusion tissulaire. Elle permettait également une amélioration de la préservation et de la récupération de la fonction tissulaire. [8] A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'affirmer de manière certaine la supériorité qualitative de la transplantation de PECs placentaires par rapport à celle de PECs de sang périphérique adulte. Néanmoins, des expériences de xénogreffes ont rapporté que la néo-vascularisation formée par les ECFC de sang de cordon dans une matrice implantée chez l'animal présentait une densité et une stabilité accrues comparée à celle engendrée par les ECFC de sang adulte.

Ces études, bien qu'encore au stade d'essais cliniques, représentent un avenir prometteur pour la médecine régénérative vasculaire, notamment pour le traitement de pathologies ischémiques. L'indication thérapeutique principale des travaux basés sur l'utilisation des Cellules Souches Mésoenchymateuses étant les maladies neurologiques, il semble intéressant de se pencher de plus près sur une pathologie mêlant ces deux types d'affections : l'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale.

#### 2.4.3. Le projet NEOSTEM :

L'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale est définie sur le plan clinique par une acidose métabolique, un score d'Apgar bas à 5 minutes de vie et une atteinte neurologique et multi systémique secondaires. Cette pathologie affecte environ 2 pour mille enfants nés vivants et reflète les conséquences



cérébrales d'une privation importante d'oxygène à proximité de la naissance, secondaire à un défaut d'apport ou d'utilisation d'oxygène d'intensité et de durée variables. Les complications les plus sévères sont le décès et les handicaps neurosensoriels à long terme dus aux lésions et aux pertes de cellules neuronales.

Comme cela a été énoncé précédemment, l'implantation d'un concentré de cellules souches capables de migration, de différenciation et d'intégration dans les tissus cérébraux lésés potentialise les mécanismes de neurogénèse. Le sang de cordon, de par sa richesse et sa diversité de cellules souches, représente une source idéale. Outre cet aspect qualitatif, le sang placentaire offre de nombreux avantages par sa facilité d'obtention, sa capacité d'être stocké et la rapidité de sa préparation. Ces critères sont largement appréciés en vue du faible délai d'injection nécessaire en situation d'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale. Les Cellules Souches Mésoenchymateuses, par leur production de cytokines et de facteurs de croissance, vont être à l'origine d'un effet trophique puissant entraînant un effet neurorégénératif et neuroprotecteur. Les PECs quant à eux joueront un rôle important, notamment dans la néo-vascularisation comme il l'a été énoncé dans la partie 2.4.2.

En somme, l'injection de ces cellules souches placentaires permet la stimulation des processus de réparation endogène, sans compter leurs bénéfices sur la préservation et la récupération de la fonction des cellules neuronales. A ce jour, les questions relatives aux mécanismes mis en jeu sont encore mal résolues mais on sait qu'ils impliquent à la fois une augmentation de la neurogénèse et l'apport de facteurs trophiques exerçant un effet neuroprotecteur.

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) s'est lancée le défi de réaliser une étude clinique multicentrique destinée à évaluer la tolérance et la faisabilité d'une thérapie cellulaire par transplantation autologue de cellules souches du sang du cordon chez les nouveau-nés présentant une encéphalopathie anoxo-ischémique à la naissance. Des essais humains sont déjà actuellement en cours aux Etats-Unis, à Singapour et à Mexico.

Le 24 novembre 2017, un premier aperçu du déroulement de cette ambitieuse recherche est édité : le projet NEOSTEM est né. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé a délivré son autorisation à l'APHM le 5 décembre 2017. (Annexe III) Le nombre prévu de centres participants est de 15 : 12 centres de néonatalogies de niveau III ainsi que 3 maternités de niveau II. Afin de faciliter la coordination, la préparation et la distribution des concentrés de cellules souches autologues, l'APHM va collaborer avec le centre de thérapie cellulaire de Saint Louis de Paris qui aura pour mission d'assurer la préparation et la distribution des concentrés de cellules destinés à la moitié nord de la France.

L'effectif envisagé est de vingt nouveau-nés qui recevront une préparation de  $5.10^7$ /kg de cellules mononuclées issues de leur propre cordon ombilical, et ce à deux reprises. Une première injection sera réalisée à 48-72h après confirmation de l'encéphalopathie anoxo-ischémique. Une seconde administration sera effectuée de façon complémentaire à 3 semaines  $\pm$  3 jours de vie, sauf si l'enfant présente un examen clinique, un EEG et une IRM cérébrale normaux. Avant chaque injection seront évaluées les caractéristiques biologiques de la préparation avec une numération des CSH, des CSM et des PECs ainsi qu'un profil transcriptionnel des facteurs trophiques et des facteurs de différenciation. Le développement neurocognitif des enfants sera suivi périodiquement jusqu'à deux ans, âge auquel une évaluation complète des fonctions neurocognitives sera réalisée.

Cette étude va s'effectuer sur quatre ans. Des résultats positifs représentatifs et similaires à ceux des essais mexicain, américain et singapourien actuellement en cours seraient synonymes d'espoir pour l'avenir de la thérapie cellulaire basée sur l'utilisation du sang placentaire. La possibilité de recourir de manière quasi immédiate à une thérapie cellulaire autologue au moyen de progéniteurs sanguins est spécifique du sang du cordon. Ceci accentue considérablement l'intérêt d'une telle approche.

#### 2.4.4. Le sérum de sang placentaire :

Le sérum est le liquide obtenu après coagulation et centrifugation du plasma. Il est dépourvu de fibrinogène et de certains facteurs de la coagulation. Ce liquide organique contient des facteurs de croissance et des vitamines bénéfiques pour la surface oculaire. Sa composition fait de lui un traitement phare du syndrome de l'œil sec. Cette pathologie très répandue est l'un des motifs les plus fréquents de consultations en ophtalmologie. Il s'agit d'un trouble de la surface oculaire se caractérisant par une diminution de la production de larmes et/ou une augmentation de leur évaporation. Les propriétés biochimiques du sérum sanguin (pH, osmolarité...) étant proches de celles des larmes naturelles, il peut être utilisé comme collyre. Outre la bonne tolérance dont il fait l'objet, l'absence de conservateurs et de stabilisants permet de limiter grandement le risque d'allergie ou de toxicité. Les collyres de sérum peuvent être autologues ou allogéniques.

Dans certaines situations, il est recommandé de ne pas utiliser de collyre de sérum autologue. C'est le cas chez les enfants, les personnes présentant une accessibilité veineuse réduite, ou encore chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. Des sérums allogéniques peuvent alors être obtenus à partir de donneurs sains, mais également de sang de cordon ombilical. Des études coréennes récentes ont développé l'utilisation de sérums plus riches en facteurs de croissance, comme celui issu du sang de cordon ombilical, dans des pathologies telles que des sécheresses oculaires sévères, des lésions épithéliales persistantes, des kératites neurotrophiques ou encore des érosions cornéennes récurrentes. [23]

Après le prélèvement au cordon, le sang est coagulé pendant 2h puis centrifugé afin d'isoler le sérum qui sera par la suite dilué avec une solution saline équilibrée à une concentration de 20%. Il est ensuite placé dans des flacons stériles de 5 mL et peut être conservé à -20°C pendant 3 mois. Une grande quantité de sérum peut être collectée en même temps, ce qui permet de traiter plusieurs patients avec un seul échantillon. Une fois ouvert, les flacons se

conservent au réfrigérateur à 4°. [5] Il a été démontré que les collyres préparés à partir de sang placentaire avaient une efficacité supérieure à celle des collyres de sérums autologues, notamment sur le score subjectif mesurant la gravité de la pathologie. Cette différence qualitative s'explique essentiellement par la concentration en facteurs de croissance plus importante dans le sérum de sang placentaire. [23]

L'utilisation du sérum de sang de cordon comme collyres à visée allogénique est pratiquée en routine dans certains pays comme l'Italie. A l'inverse il existe en France un manque d'encadrement réglementaire dans le domaine des collyres préparés à partir de sérums, autologues ou allogéniques, rendant leur fabrication complexe. Il existe néanmoins quelques rares établissements assurant cette prise en charge, parmi lesquels l'hôpital de la Conception (APHM). La mise en place de cette application en France représenterait pourtant une chance pour les patients souffrant d'atteintes ophtalmiques.

#### 2.4.5. Le Plasma Riche en Plaquettes (PRP) :

Le PRP est un concentré de plaquettes d'environ 5 fois supérieur au taux normal, obtenu par centrifugation de sang qui permet d'enlever les autres éléments figurés du sang. Il est essentiellement utilisé en prophylaxie des saignements ainsi qu'en médecine réparatrice en permettant l'amélioration du processus de cicatrisation. Cependant, depuis quelques années, on voit se développer des applications thérapeutiques utilisant des gels plaquettaires dans le traitement d'ulcérations. Ces gels peuvent être obtenus par activation de concentrés plaquettaires avec de la thrombine et du gluconate de calcium.

L'importante quantité de facteurs de croissance contenue dans les plaquettes du sang de cordon, ainsi que sa rapide disponibilité en fait une source très intéressante à ne pas négliger. C'est pourquoi, en 2010, l'Italie a décidé de créer le projet « Platelet Cord Blood Gel » consistant à conserver certaines

USP disqualifiées dans le but de les caractériser et les solidifier afin de congeler la fraction plaquettaire qu'elles contiennent.

En 2016, une équipe de ce pays a élaboré une étude nationale de standardisation des concentrés plaquettaires de sang de cordon ombilical (CPCO) dans l'objectif de les conditionner ensuite en gels plaquettaires (GPCO) de qualité. La concentration plaquettaire moyenne a été définie à  $1000 \cdot 10^9/L$ .

Les résultats de l'étude ont suggéré qu'il était aisé de standardiser ces CPCO à un niveau national, moyennant un prix de 164 euros par CPCO, auquel s'ajoutera la maudite somme de 0,2 euros par flacon de réactif utilisable pour l'activation de quatre concentrés plaquettaires. Ces données pourraient être utilisées comme référence en comparaison avec le coût des médicaments traitant les ulcères. Depuis la publication de cette étude, on voit se développer des essais cliniques évaluant la valeur thérapeutique de ce nouveau composant sanguin dans différentes conditions. <sup>[9]</sup>

Des résultats prometteurs de deux essais cliniques publiés récemment à Milan étudiant l'application de GPCO chez des enfants atteints d'épidermolyse bulleuse ont entraînés le lancement d'un essai clinique international randomisé basé sur l'utilisation de GPCO dans le traitement d'ulcères plantaires chez les patients diabétiques.

D'autre part, en septembre 2017, la même équipe italienne a partagé une publication faisant état d'une impressionnante régénération de tissu d'une mucite orale sévère dans un contexte de post transplantation. En effet, un patient atteint d'un lymphome non-Hodgkinien, ayant subi une transplantation autologue de CSH, a développé une mucite orale et œsophagienne sévère avec un sepsis bactérien sévère et une infection au cytomégalovirus (CMV) causant une neutropénie prolongée. L'équipe médicale a alors décidé de tenter un traitement par gel plaquettaire de cordon ombilical. Celui-ci a été partiellement réabsorbé et partiellement avalé.

Après 8 jours d'administration consécutifs, la muqueuse buccale du patient a significativement évolué jusqu'à une restitution totale, et le statut clinique du

patient s'est progressivement amélioré. De plus, aucun effet secondaire n'a été observé après application du GPCO.

Ces situations cliniques soutiennent le besoin de conduire des études contrôlées supplémentaires dans l'espoir de voir se développer de nouvelles applications thérapeutiques de ces concentrés et/ou gel plaquettaires de sang placentaire.

## Conclusion :

Ce mémoire est parti de vastes interrogations, celle de la place occupée par le don de sang placentaire en France à l'heure actuelle et celle de son avenir à échelle internationale. Par une revue systématique de la littérature, nous avons pu apporter des éléments de réponse. En effet, la France, après des années d'essor, connaît une décroissance des taux de cessions d'unités de sang placentaire. Ceci s'explique tout d'abord par un aspect purement économique. Banquer une unité de sang placentaire équivaut à déboursier plus de 2000 euros, ce qui représente une somme importante difficilement atteignable depuis l'arrêt du financement par le plan cancer 2009-2013. Lors du lancement de cette campagne, une quantité colossale d'USP a été stockée. Malheureusement, quantité et qualité ne s'associent pas toujours. La France reste cependant un des leaders dans le domaine et est en tête des pays européens. L'émergence d'allogreffes haplo identiques prometteuses est venue accentuer la situation des USP en hématologie. Cependant, la possibilité de greffer plusieurs USP à un patient adulte est toujours aussi attrayante et à l'avenir, il sera préférable de privilégier la qualité des greffons. Le plan greffe récemment lancé et s'étalant jusqu'en 2021 prévoit donc une action visant à effectuer moins de prélèvements mais de meilleure qualité. Il prévoit également de suivre l'évolution des greffes haplo identiques pour lesquelles on manque de recul. Un suivi des patients au long terme pourra apporter des éléments nouveaux à ces comparaisons jusqu'alors plutôt basées sur de l'observation.

Néanmoins, à côté de ce tableau plutôt négatif se trouvent des études pleines d'espoir. En effet, les différentes études réalisées en thérapie cellulaire avec des unités de sang de cordon sont majoritairement très positives. La présence de cellules souches mésenchymateuses et de progéniteurs endothéliaux circulants a permis de nombreuses applications en médecine régénérative, notamment en neurologie. C'est pour cela que l'APHM s'est lancée dans un projet très ambitieux qui, s'il se solde par un succès, apportera beaucoup à la science. Il devrait voir le jour très prochainement.

Des études solides ont également apporté la preuve de l'efficacité du sérum et du plasma riche en plaquettes préparés à partir de sang de cordon. En Italie, des collyres de sérum sont effectués en routine et il serait opportun de pouvoir développer ce type de thérapie en France. La constitution de banques de gels plaquettaires pourrait être envisagée, mettant ainsi une forme de « pansement » biologique à disposition des cliniciens. <sup>[1]</sup>

En finalité, le sang placentaire, présent dès le commencement de la vie, représente beaucoup d'espoir pour l'avenir. Il est important de continuer la recherche dans l'objectif de voir naître de nouvelles applications qui ne se limitent plus aux pathologies hématologiques. Il semble également fondamentale d'informer les professionnels de santé sur ces avancées, notamment les étudiantes sages-femmes qui sont les futures préleveuses potentielles.

Une naissance peut sauver des vies alors ne nous arrêtons pas en si bon chemin !



## Bibliographie :

- [1] Magalon J. Impact économique de l'augmentation de la diversité HLA sur les stratégies de collecte des banques publiques de sang placentaire 2014
- [2] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
- [3] N.Kekre et al. Cord blood versus haploidentical stem cell transplantation for hematological malignancies, Seminar in Hematology – 53 (2016)
- [4] Mina Rizk et al. Cell-Based Therapy Using Umbilical Cord Blood for Novel Indications in Regenerative Therapy and Immune Modulation: An Updated Systematic Scoping Review of the Literature, Biology of Blood and marrow Transplantation 2017 23 (10) :1607-1613
- [5] Giuseppe Giannaccare, Piera Versura, Marina Buzzi, Laura Primavera, Marco Pellegrini, Emilio C Campos, Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases, Transfusion and Apheresis Science (2017)
- [6] J. Kurtzberg et al., Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke (CoBIS): Clinical Outcomes from a Phase 1 Safety Study, Blood 2016 128:2284
- [7] A. Piccin et al., Impressive tissue regeneration of severe oral mucositis post stem cell transplantation using cord blood platelet gel, Transfusion 2017 : 2220-2224
- [8] J. Magalon, Caractérisation d'unités de sang placentaire collectées à marseille en, vue de leur utilisation en médecine régénérative, 2014
- [9] P. Rebutta et al., Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood, Blood Transfusion 2016 73 :79
- [10] P. Beloeil, Réflexion autour du don de sang de cordon, Rouen, 2014
- [11] C. Molter, Prélèvement de sang placentaire pour la banque de sang placentaire allogénique du chu de nancy : analyse des causes de non inscription des unités de sang placentaire sur le registre national, 2014
- [12] @ Les enjeux de la conservation du sang de cordon, consulté en septembre 2017
- [13] @ Legifrance, le service public de la diffusion du droit – <http://www.legifrance.fr> consulté en septembre 2017
- [14] Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain
- [15] Agence de la Biomédecine, Le prélèvement, la conservation et l'utilisation du sang de cordon : rappel des données médico-scientifiques, des règles juridiques et des principes éthiques, 2017

- [16] CCNE avis n°72 : réflexion sur l'extension du diagnostic préimplantatoire – 4 juillet 2002
- [17] Ministère de la Santé, Plan greffe de CSH 2017-2021
- [18] Agence de la Biomédecine - <https://www.agence-biomedecine.fr/RFGM> consulté en janvier 2018
- [19] Agence de la Biomédecine, Le rapport médical et scientifique, 2016
- [20] T. Guillaume, Les greffes haplo-identiques, Hématologie (19) 2013
- [21] I. Lihmann, Des cellules souches mésenchymateuses pour réparer les tissus : une réalité palpable
- [22] APHM, projet Neostem version 4 nov.2017
- [23] M. Lazaro, Efficacité des collyres de sérum autologue dans les sécheresses oculaires réfractaires aux traitements conventionnels

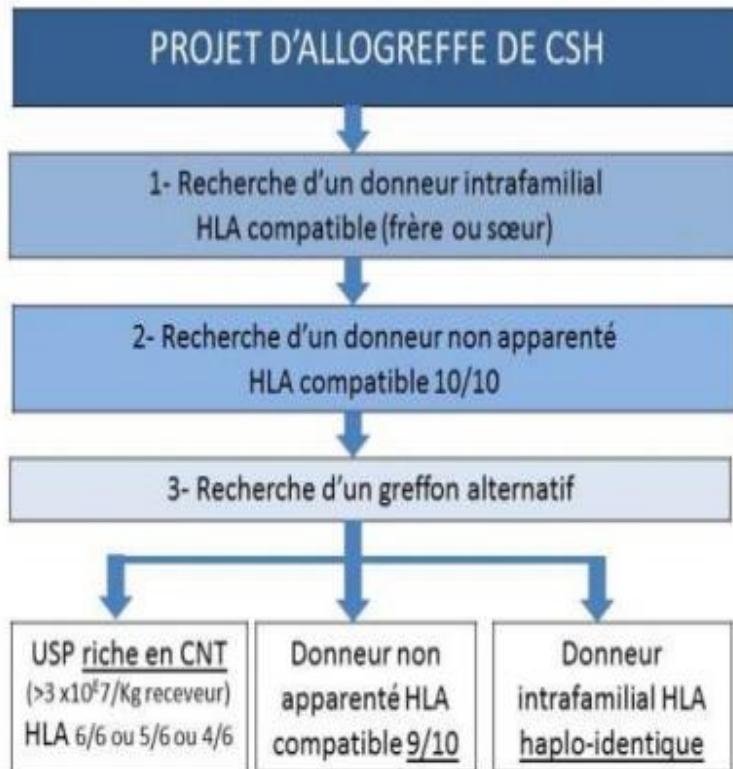
## **Annexes :**

Annexe I : arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe

Annexe II : situation du RFSP en février 2018

Annexe III : autorisation de l'ANSM pour le projet NEOSTEM

Annexe I: arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe



Annexe II : situation du RFSP en février 2018



Sources : Agence de la biomédecine, RFSP, EFS 2018

# Annexe III : autorisation de l'ANSM pour le projet NEOSTEM

05/12/2017 15:14 +33155873452

ANSM DP1 ANMI QNCOH

PAGE 01/02



## AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE THERAPIE CELLULAIRE

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 5 DEC. 2017

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale : étude de la tolérance et de la faisabilité d'un traitement curatif par les cellules souches du sang du cordon ombilical (projet NEOSTEM)		
Promoteur	Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille 80, rue Brochier 13354 Marseille cedex 05	Réf. CPP	NA
Réf. Promoteur	NEOSTEM	N° EudraCT	2017-A00078-45
		Réf. ANSM	170033A-12
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie Pôle STARC Dossier suivi par : Caroline FEDRIGO Tél : 33 (0) 1 55 87 41 88 / 34 65 - Fax : 33 (0) 1 55 87 34 92 Mail : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr		AP HM AP HM Alexandra GIULIANI Direction de la Recherche 80, Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 05	
Fax		04 91 38 14 79	
CPP destinataire en copie	CPP SOOM IV	Fax	05 55 43 10 27

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8, et les dispositions réglementaires prises pour son application, et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

La Chef produits  
Hémovigilance, produits sanguins labiles  
thérapie cellulaire, produits radiopharmaceutiques  
Isabelle SAINTE-MARIE

Je vous demande de transmettre toute demande de modifications concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr). Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message la mention : MSA/ Réf ANSM du dossier pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information).

### Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées voire confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui rendre cette transmission, vous êtes rompu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.

### Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

code : Q16AD0004 v02  
Page 1 sur 1

## **Glossaire :**

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APHM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

BMDW : Bone Marrow Donors Worldwide

CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique

CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité

CNT : Cellules Nucléées Totales

CPCO : Concentré Plaquettaire issu du sang de Cordon Ombilical

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSM : Cellules Souches Mésoenchymateuses

ECFC : Endothelial Colony Forming Cells

EFS : Etablissement Français du Sang

GPCO : Gel Plaquettaire issu du sang de Cordon Ombilical

GVH : Réaction du Greffon contre l’Hôte

GVL : effet Graft Versus Leukemia

MIG : Mission d’Intérêt Général

NK : Natural Killer

PECs : Progéniteurs Endothéliaux Circulants

PRP : Plasma Riche en Plaquettes

RFGM : Registre France Greffe de Moelle

RFSP : Réseau Français du Sang Placentaire

VEGFR2 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2

## Résumé

Le don de sang placentaire en France : état des lieux et perspectives d'avenir  
Revue de la littérature  
Maïlys Duval (Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée)

**Objectifs de l'étude :** Déterminer la place actuelle du don de sang placentaire en France comprenant les limites éthiques, financières et législatives qu'il implique et évaluer les perspectives thérapeutiques envisageables des cellules issues du sang placentaire.

**Matériels et méthode :** cette étude est une revue de la littérature réalisée de mai à décembre 2017 à partir des bases de données PubMed et Cochrane Library. Vingt articles publiés en français ou en anglais entre 2009 et 2017 ont été inclus.

**Mots clés :** sang de cordon, cellules souches, haplo identique, greffe, collyre, progéniteurs endothéliaux circulants, cellules souches mésenchymateuses, plasma riche en plaquettes

**Résultats :** Depuis 2014, le taux de cession d'unité de sang placentaire est en baisse : on dénombre aujourd'hui 35 103 USP sur le territoire français. Cette décroissance est au profit de la greffe haplo identique, largement plus employée en 2016 dans le traitement d'hémopathies. L'émergence récente de cette nouvelle variété d'allogreffe ne permet cependant pas pour le moment d'affirmer son efficacité au long terme. Concernant l'avenir des USP, de nombreuses études basées sur l'utilisation de divers composants du sang de cordon ont publiés des résultats très prometteurs pour la médecine régénérative.

**Conclusion :** Moins utilisées aujourd'hui pour traiter les pathologies hématologiques, les USP sont l'espoir de la médecine basée sur la thérapie cellulaire.

---

## Abstract

Placental blood donation in France: state of play and future prospects Literature paper  
Maïlys Duval (Marseille Mediterranean University School of Maïeutics)

**Objectives of the study:** To determine the current place of placental blood donation in France including the ethical, financial and legislative limits that it implies and to evaluate the possible therapeutic perspectives of placental blood cells. **Materials and Methods:** This study is a literature review conducted from May to December 2017 from the PubMed and Cochrane Library databases. Twenty articles published in French or in English between 2009 and 2017 have been included.

**Key words:** cord blood, stem cells, identical haplo, graft, eye drops, circulating endothelial progenitors, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma

**Results:** Since 2014, the rate of transfer of unit placental blood is decreasing: there are today 35 103 USP on the French territory. This decrease is in favor of the identical haplo graft, widely used in 2016 in the treatment of blood diseases. The recent emergence of this new variety of allograft does not, however, for the moment to affirm its effectiveness in the long term. Regarding the future of USP, many studies based on the use of various components of cord blood have published very promising results for regenerative medicine.

**Conclusion:** Less used today to treat hematological pathologies, USP is the hope of medicine based on cell therapy.