



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École de Sages-Femmes Albert Frühinsholz

Le don de sang de cordon :

*Quand l'éthique commune ne rejoint pas les
réglementations individuelles*



Mémoire présenté et soutenu par

Marine JACOB

Directeur de mémoire : Mme BERTRAND Murielle, Sage-femme cadre enseignante.

Expert : Mme le Pr BENSOUSSAN Danièle, chef de structure de l'Unité de
Thérapie Cellulaire et banque de Tissus de Brabois.

Promotion 2013

« La vraie générosité envers l'avenir consiste à tout donner au présent. »

Albert CAMUS, 1913-1960.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Madame Murielle BERTRAND, pour avoir accepté de diriger ce mémoire, et pour son travail accompli à mes côtés.

Je remercie infiniment Madame le Professeur Danièle BENSOUSSAN, pour avoir accepté d'être mon experte en urgence, et pour m'avoir apporté une aide précieuse avec une disponibilité incroyable.

Je présente mes remerciements à Mme Nadine CHALLAND, pour sa disponibilité.

Je remercie également mes camarades de promotion, en particulier mes cinq acolytes pour leur amitié !

Enfin, je remercie de tout cœur mes proches pour leur soutien, en particulier Aurélien, pour sa présence et sa patience extraordinaires.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
Sommaire	4
Préface.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
Introduction.....	8

PARTIE I : Cadre conceptuel.

1. Un peu d'hématologie	10
1.1. L'hématopoïèse	10
1.2. L'hématopoïèse <i>in utero</i>	13
2. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques.....	15
2.1. Les différentes greffes.....	16
2.2. Les indications	17
2.3. Le système HLA	18
2.4. Les effets secondaires des greffes	19
3. Le sang de cordon ombilical.....	21
3.1. Un peu d'histoire.....	21
3.2. Les propriétés du sang de cordon.....	24
3.3. Les espoirs.....	29

PARTIE II : Les réglementations.

1. Une base commune	31
1.1. Intérêt de la mondialisation.....	31
1.2. Plusieurs niveaux de juridiction.....	32
1.3. Plusieurs niveaux de registres	34
2. Des retranscriptions qui diffèrent	36
2.1. Europe	36
2.2. Outre-Atlantique	40
3. L'encadrement juridique français.....	41
3.1. Les réglementations françaises	41
3.2. Les organisations partenaires	43

PARTIE III : Réflexion.

1. Les raisons du frein français	47
1.1. Un manque de moyens	47
1.2. Une appréhension des équipes médicales	49
1.3. Un impact moral.....	51
1.4. Un manque d'information et de formation.....	52
2. Alternatives des autres pays : le privé.....	53
2.1. Arguments contre les banques privées	53
2.2. Arguments des banques privées	58
2.3. Une alternative intermédiaire	59
2.4. La fuite vers l'étranger	60
2.5. Un réseau de firmes privées	61
3. Une importante mobilisation française.....	63
3.1. De la part des professionnels.....	63
3.2. De la part des patientes	64
3.3. De la part de la religion.....	65
3.4. Dans les études.....	65
3.5. Dans l'avenir	66
Conclusion.....	68
Bibliographie	69
TABLE DES MATIERES	78
Annexe I : Schéma de la différenciation des cellules souches.....	I
Annexe II : Evolution de la localisation de l'hématopoïèse	II
Annexe III : Tableau comparatif des différentes sources de CSH	III
Annexe IV : Liste par région et département des maternités partenaires des banques de sang de cordon au 02 décembre 2011	IV
Annexe V : Carte française du RFSP avril 2011.	VII
Annexe VI : Classement des pays selon leurs stocks d'USP	VIII
Annexe VII : Activités de mise en banque et de greffe en France en 2008.....	IX
Annexe VIII : Schéma de l'évolution du stockage d'USP du RFSP de 1999 à 2012....	X
Annexe IX : Graphique relatif des USP validées par rapport aux USP prélevées	XI
Annexe X : Listes des banques privées mondiales.....	XII
Annexe XI : Prélèvement / don et greffe de sang placentaire à visée allogénique : formation de formateurs	XIII

PREFACE

J'ai découvert mon intérêt pour le don de sang de cordon de façon fortuite à l'occasion de mes stages en maternité, dès la première année de formation.

Face à mon impossibilité d'apporter une réelle réponse à la demande des parents, je me suis alors lancée dans des recherches sur cette technique incroyable.

Lorsque le choix du sujet du mémoire s'est présenté, j'ai alors saisi l'opportunité de développer ce sujet novateur.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AAP** : American Academy of Pediatrics
- ABM** : Agence de biomédecine
- ACOG** : American College of Obstetricians and Gynecologists
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- AFSSaPS** : Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de Santé
- ARTM** : Association de Recherche sur les Transplantations Médullaires
- BBMRI** : Biobanking and BioMolecular Ressources and research Infrastrucure
- BOM** : Biopsie OstéoMédullaire
- BSP** : Banque de Sang Placentaire
- CFU** : Colony Forming Unit
- CRB** : Centres de Ressources Biologiques
- CS** : Cellules Souches
- CSE** : Cellules Souches Embryonnaire
- CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques
- CSP** : Cellules de Sang Périphérique
- DPI** : Diagnostic Pré-Implantatoire
- EFG** : Etablissement Français des Greffes
- EFS** : Etablissement Français du Sang
- FIV** : Fécondation *in vitro*
- G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor
- GEE** : Groupe Européen d’Ethique
- GvH** : Graft versus Host
- GvHD** : Graft versus Host Disease
- GvL** : Graft versus Leukemia
- HLA** : Human Leucocyte Antigens
- INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IPS** : Induced Pluripotent Stem cells
- MO** : Moelle Osseuse
- NK** : Natural Killer
- RFSP** : Réseau Français de Sang Placentaire
- SCO** : Sang de Cordon Ombilical
- UTCT** : Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus
- USP** : Unité de Sang Placentaire

Introduction

Agé de 24 ans, le don de sang ombilical est encore au stade de nouveauté pour certains pays, et à celui de partie intégrante du système de don et thérapeutique pour d'autres. L'éthique commune reconnaît les valeurs et l'intérêt grandissant de cette technique. Les institutions internationales en font la promotion mais les réglementations internes à chaque nation n'évoluent pas à la même vitesse. Ainsi, entre eux se creuse le gouffre. Les impasses organisationnelles reflètent l'absence d'un cadre fédérateur à inventer, faute de quoi les perspectives thérapeutiques offertes par ces nouvelles biotechnologies risquent d'être compromises par l'incohérence des réponses sociales apportées.

La France, pays pionnier en la matière, fait preuve d'un retard certain en termes de stockage et d'utilisation concrète. Devant ce constat, il semblait pertinent de débuter les changements par la source du problème, c'est-à-dire le statut du sang de cordon. Les récentes modifications juridiques quant à celui-ci apportent un nouveau souffle.

Le rôle de l'équipe médicale, en particulier de la sage-femme, est primordial dans la poursuite de cet élan novateur. En effet, elle est présente depuis l'information à la patiente jusqu'à l'envoi de l'échantillon.

L'émergence de banques privées de sang de cordon à visée autologue contribue aux disparités entre les nations. Le message erroné utilisé comme publicité auprès des parents est basé sur des données encore incertaines et peu applicables à ce jour. Le principe de solidarité et de rigueur sanitaire sont mis à mal et empêchent l'échange promis entre public et privé.

Véritable sujet d'avenir par sa capacité à reconstruire les tissus humains lésés, le don de sang de cordon suscite énormément de mises en place : encadrement juridique et protocolaire, formation des acteurs tels que les équipes médicales, information auprès des patientes, budget, ainsi qu'installations de réserves et de réseaux internationaux.

Afin d'avoir une vision claire et complète du sujet, mais également des réponses à plusieurs problématiques, notre analyse se développera premièrement sur une base d'hématologie en général, puis dans le monde de la greffe du sang de cordon ombilical en particulier. Ensuite, le cadre réglementaire ainsi que l'éthique seront étudiés, d'abord dans leur ressemblance puis dans leur divergence. Le sujet controversé des banques privées sera inévitablement abordé et approfondi. Enfin, nous finirons par les explications du retard français, l'alternative trouvée par nos voisins et donc par une projection dans l'avenir.

1 PARTIE

Cadre conceptuel



1. UN PEU D'HEMATOLOGIE

1.1. L'hématopoïèse

1.1.1. Définition

Provenant du grec « haimatos» et « poiésis », signifiant respectivement « sang » et « fabrication, action de faire », l'hématopoïèse peut se définir comme étant l'ensemble des mécanismes et processus contribuant à la fabrication, et au remplacement continu et régulé de toutes les cellules sanguines. Les cellules sanguines sont pour la plupart très différenciées, éléments terminaux et fonctionnels des lignées.

Elles n'ont alors pas ou peu de possibilités de synthèse protéique et de division cellulaire ; les hématies et plaquettes sont anucléées. Leur durée de vie est limitée : quelques heures pour les polynucléaires, quelques jours pour les plaquettes, quelques semaines pour les hématies. Cependant, cette faible durée de vie est compensée par un nombre très élevé de chacune de ces cellules, comme le démontre un hémogramme, ainsi que par un perpétuel renouvellement, par la moelle osseuse, assurant une production quantitativement très importante ; de l'ordre d'un milliard de globules blancs par heure et dix fois plus d'érythrocytes (environ deux millions par seconde) [1].

Cette considérable activité de production est assurée par une petite population de cellules de la moelle osseuse appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elle doit de plus être contrôlée afin de maintenir à une valeur constante le nombre de cellules sanguines, en maintenant un équilibre entre la production de cellules souches (CS) par division cellulaire (auto-renouvellement) et la perte des CS par engagement vers les lignées cellulaires (différenciation) ; ceci malgré des variations de consommation importantes liées à des circonstances pathologiques (hémorragies, infections...). Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et hormonaux (facteurs de croissance) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

1.1.2. Les étapes de l'hématopoïèse

Dans l'organisme, la moelle osseuse utilise des unités capables d'assurer leur propre renouvellement, ainsi que la production de cellules différenciées. Ces unités sont les cellules "souches" [2]. Elles sont donc les cellules mères à l'origine de toutes les autres, s'auto renouvelant et assurant ainsi le maintien d'un stock ("pool") de celles-ci pendant toute la vie. Ces cellules se divisent peu et sont alors rarement en mitose, ce qui les met relativement à l'abri de certaines agressions comme les radiations ionisantes ou la chimiothérapie antimitotique. On distingue trois catégories de cellules souches :

- **Cellule souche totipotente** : c'est l'œuf fécondé capable de générer un embryon lorsqu'il est implanté dans un utérus.
- **Cellule souche pluripotente** : elle est capable de générer tous les tissus de l'organisme, y compris les cellules de la reproduction. Les cellules souches embryonnaires par exemple sont pluripotentes.
- **Cellule souche multipotente** : elle peut former plusieurs types de cellules (sanguines), par un processus de multiplication ou différenciation plus amorcé que les cellules pluripotentes. Elles conservent cependant leur capacité d'auto-renouvellement. On peut également utiliser le terme de cellules déterminées, ou encore de CFU, correspondant à "Colony Forming Unit".

Toutes les cellules sanguines (hématies, polynucléaires, monocytes, lymphocytes et plaquettes) sont produites à partir de cette même cellule indifférenciée aux propriétés essentielles : la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation. Cette cellule souche multipotente ou primitive n'est pas identifiable morphologiquement mais identifiable immunologiquement car porteuse de l'antigène CD 34, comme les progéniteurs immatures. Sous l'influence de signal exogène (facteurs stimulants), une cellule souche multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire [3].

La CS devient un progéniteur, appelée encore "cellule souche différenciée ou engagée". Après plusieurs divisions qui aboutissent à des cellules souches engagées à la capacité d'auto-renouvellement et à la potentialisation de différenciation de plus en plus limitées, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. On aboutit alors aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs se divisent et matures, mais ne s'auto-renouvellent

plus. Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de myélogramme ou sur une biopsie ostéomédullaire (BOM). La maturation terminale aboutit à des cellules matures fonctionnelles (hématies, plaquettes, globules blancs...) qui passent dans le sang. Pour la plupart de ces cellules, le sang ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre le site de fabrication (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus).

Concernant la régulation, les cellules souches de la moelle osseuse constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace. Des éléments (vitamines, oligoéléments, microenvironnement médullaire, facteurs de transcription et les facteurs de croissance) jouent un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée, et donnent ainsi aux CS des conditions anatomiques satisfaisantes pour assurer leur rôle producteur [3].

1.1.3. Les différentes lignées de cellules

Les cellules sanguines, très différenciées, constituent les éléments terminaux et fonctionnels des lignées cellulaires. Il existe deux lignées de cellules du sang : la lignée myéloïde et la lymphoïde, étroitement liées dans le sang mais appartenant à deux types de tissus physiologiquement distincts (Annexe I).

Le tissu myéloïde donne naissance à des cellules aux fonctions très variées :

- Erythrocytes, ou globules rouges, assurant le transport de l'oxygène.
- Plaquettes, actrices prépondérantes dans l'hémostase primaire et la coagulation.
- Polynucléaires neutrophiles, encore appelés phagocytes, jouant un rôle essentiel dans la défense antibactérienne.
- Polynucléaires éosinophiles, et basophiles, qui déclenchent l'activation du système immunitaire.
- Monocytes, intervenant à la fois dans la défense antibactérienne et les réactions immunitaires.

Le tissu lymphoïde est constitué de deux types, tous deux supports des réactions immunitaires spécifiques :

- Les globules blancs, encore appelés lymphocytes B (lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice ») et T (lettre « T » étant l'abréviation de thymus), qui agissent dans la réaction et mémoire immunitaire [2].
- Les plasmocytes, ou cellules plasmatiques, sont des lymphocytes B activés et capables de produire des anticorps dirigés contre l'antigène.

1.2. L'hématopoïèse *in utero*

On distingue trois périodes dans l'hématopoïèse *in utero*, chacune étant définie par l'organe où siège l'activité hématopoïétique.

1.2.1. La phase pré-hépatique

L'hématopoïèse se concentre d'abord dans les annexes embryonnaires. En effet, l'hématopoïèse primitive débute *in utero* dans la paroi de la vésicule vitelline dès la deuxième semaine de gestation. Cet organe extra-embryonnaire est donc le premier organe hématopoïétique et remplira ce rôle jusqu'au troisième mois. Les cellules mésenchymateuses, CS multipotentes issues du tissu conjonctif embryonnaire, collaborent avec les cellules souches hématopoïétiques pour s'accorder et se différencier afin de former des amas et îlots de cellules pleins. On observe alors les préminces de la circulation sanguine fœtale. Au cours de la quatrième semaine se forme un réseau dans tout le reste de l'œuf, à partir d'ébauches vasculaires. Il va rapidement inclure le réseau vitellin. Les hémocytoblastes (hématies primordiales anucléées) vont alors pouvoir coloniser le reste de l'ébauche circulatoire. Ce n'est qu'au cours de la cinquième semaine de gestation que le système lymphatique se mettra en place, soit deux semaines après l'organisation du système cardio-vasculaire.

1.2.2. La phase hépato-splénique

A partir de la sixième semaine et jusqu'au sixième mois, l'hématopoïèse émigre essentiellement vers le foie qui devient un centre hématopoïétique produisant des CSH. Or, des îlots y persisteront jusqu'à la naissance. Au début, aucun organe n'est spécialisé dans une lignée spécifique de cellules sanguines. Le foie, la rate, puis la moelle osseuse en relais fabriquent toutes les lignées. Au cours du cinquième mois, la rate assure en

complément du foie l'érythropoïèse jusqu'à la naissance. La production érythrocytaire splénique est quantitativement moins importante que celle du foie, et diminue jusqu'à six mois ; mais elle conservera un potentiel hématopoïétique tout au long de la vie, ainsi qu'une capacité de lymphocytopoïèse.

1.2.3. La phase lympho-médullaire

A partir du quatrième mois, un relais médullaire s'opère et coïncide avec le développement des ébauches osseuses et de l'extension progressive des territoires osseux hépatiques, ainsi qu'avec le commencement de la circulation placentaire. A partir du sixième mois foetal, la moelle osseuse est l'organe hématopoïétique prépondérant. Ce n'est donc que durant le dernier trimestre de la grossesse que les cellules souches migrent progressivement vers la moelle (puis vers les os plats). C'est au cours de leur transfert d'un site à l'autre qu'elles circulent dans le sang du nouveau-né et donc dans le sang du cordon ombilical.

Après la naissance, l'hématopoïèse est localisée exclusivement dans la moelle osseuse. Jusqu'à l'âge de cinq ans, tous les os ont une activité hématopoïétique. Ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, cotes, vertèbres, os iliaques...).

L'interprétation de nombreuses expériences effectuées sur les souris a montré que chez les rongeurs, la rate garde son activité hématopoïétique. Elles ont ainsi permis la mise en évidence et la caractérisation des cellules souches [4]. Le fabuleux phénomène qu'est l'hématopoïèse peut depuis peu être reproduit, grâce à la collecte puis à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

(Annexe II).

2. LES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Les progrès et recherches ont conduit à pouvoir disposer de plusieurs sources de CSH utilisées en thérapeutique : moelle osseuse, cellules souches périphériques et cellules souches placentaires (Figure 1). Pour les CS périphériques, les cellules souches sont mobilisées de la moelle vers le sang périphérique grâce à un médicament de la classe des facteurs de croissance : G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor). Les cellules sélectionnées sont les cellules dites mononucléées contenant les cellules souches provenant de la moelle. Comme l'a souligné le rapport de la sénatrice M-T. Hermange en 2008, le sang placentaire représente une source de CSH constituant une alternative à la moelle osseuse (MO) et aux cellules de sang périphérique (CSP).

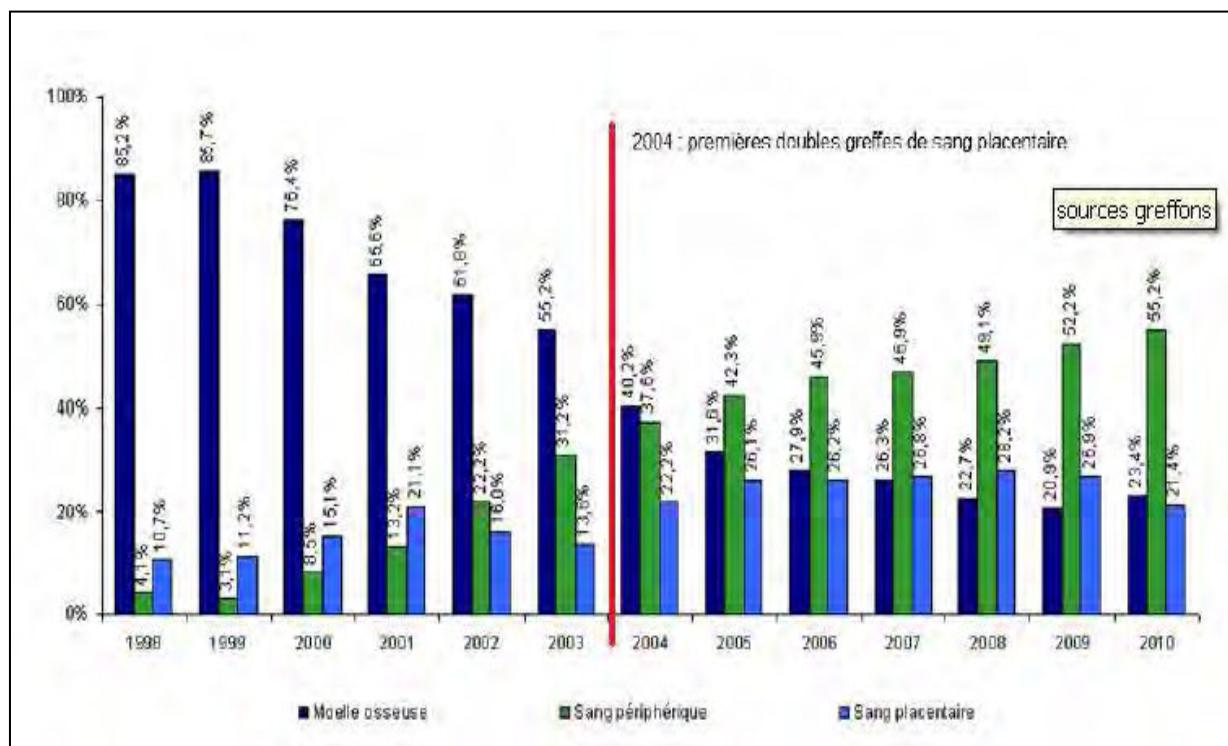


Figure 1 : Evolution de la répartition des sources de greffons des CSH allogéniques non apparentées.

2.1. Les différentes greffes

Nous pouvons distinguer les greffes familiales des greffes non apparentées. Cependant, le cas du don autologue n'est encore qu'au stade d'éventualité, et la possibilité de réinjecter à un individu ses cellules du sang placentaire prélevées à sa naissance en vue de sa guérison future reste controversée. La vraie utilisation du don autologue est en fait de conserver ces cellules dans le but de reconstruire, par thérapie génique, l'organe atteint. Nous traiterons donc en priorité le cas de l'allogreffe, seule technique aujourd'hui utilisée.

2.1.1. Les greffes allogéniques

C'est-à-dire une greffe d'un donneur à un receveur compatible. Lorsque le don est « dirigé », on parle d'allogreffe « intra-familiale » réalisée entre frère et sœur. Lorsqu'il n'y a pas de donneur potentiel dans la famille, une grossesse peut être programmée avec un risque d'instrumentalisation pour l'enfant à naître, si les parents demandent un diagnostic pré-implantatoire et la sélection d'embryons sur des critères de compatibilité tissulaire.

Les conditions de recueil et d'utilisation du greffon sont différentes de celles des greffons à visée extra-familiale : un volume maximal est prélevé sans qu'il soit question d'imposer des critères de qualité. La réalisation de ces greffes reste peu fréquente, d'une part parce que la probabilité d'avoir un donneur HLA identique dans la fratrie est limitée, d'autre part parce qu'il est rare que la maman attende un deuxième enfant au moment où l'on soigne l'autre enfant pour son hémopathie.

Dans le cas contraire, c'est une greffe allogénique « extra-familiale », ou non apparentée, par définition établie entre deux personnes sans lien de parenté. Cette forme est la plus répandue, et réalisée à partir d'un registre de donneurs volontaires inscrits et de banques de sang de cordon ombilical. Bien qu'elles soient encore peu nombreuses par rapport à l'ensemble des greffes de CSH d'origine médullaire ou de sang périphérique, leur nombre est en pleine expansion du fait des nombreux avantages du sang placentaire.

2.1.2. Les greffes autologues

Cela consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques chez un malade à un moment favorable où il est en rémission, puis à lui réinjecter après qu'il ait reçu une "intensification thérapeutique" par chimiothérapie, entraînant une aplasie médullaire. Pendant ce délai, ses cellules sont cryoconservées dans de l'azote liquide ou de la vapeur.

2.2. Les indications

L'allogreffe de CSH est une immunothérapie efficace pour remplacer un tissu hématopoïétique déficient, mais également pour le traitement des pathologies hématologiques malignes telles que les leucémies et les lymphomes. La greffe de CSH est donc utilisée de deux façons pour différents objectifs.

2.2.1. En remplacement d'une fonction gravement déficiente touchant une ou plusieurs lignées sanguines :

- Déficit hématopoïétique global : anémie aplasique sévère.
- Déficit lymphocytaire : immunodéficience combinée sévère.
- Déficit granulocytaire : agranulocytose ou anomalies fonctionnelles sévères et irréversibles (neutropénie).
- Déficit plaquettaire : thrombopénie ou anomalies fonctionnelles sévères et irréversibles.
- Déficit érythrocytaire : thalassémie majeure, maladie de Blackfan-Diamond, anémie falciforme sévère...
- Déficit métabolique : mucopolysaccharidose, mucolipidose...

2.2.2. En greffe secondaire à une chimiothérapie ou radiothérapie :

- Les leucémies aiguës et chroniques : la chimiothérapie représente le principal traitement et l'indication de greffe de CSH varie en fonction des réponses obtenues [5].
- Le lymphome non Hodgkinien, le syndrome myélodysplasique, les myélomes

multiples et les tumeurs solides. Il existe plusieurs formes de lymphomes, donc plusieurs types de traitement : chimiothérapie, radiothérapie ou greffe de CSH.

Pour conclure sur les indications, de nombreux traitements spécifiques à chaque pathologie et déficit s'offrent aux malades : antibiothérapie, corticothérapie, injection d'androgènes, transfusion de plaquettes, d'immunoglobulines et autres. Après échec de ces traitements, une reconstitution immunitaire par transplantation des CSH de moelle osseuse ou de sang de cordon est le traitement privilégié et une réelle alternative. Les recherches relatives à la thérapie génique, encore au stade d'expérimentation, demeurent un espoir de traitement [6].

2.3. Le système HLA

Il s'agit du système immunologique humain garant de la défense de l'organisme et de l'intégrité du soi. Les gènes du système HLA codent pour des protéines de surface présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme dont le but est de discerner le « soi » du « non soi » par l'immunité acquise (lymphocytes T) ou innée (cellule NK). Chaque parent transmet à l'enfant en totalité la moitié de ses gènes HLA, les deux moitiés se complétant pour former la carte d'identité HLA de l'individu. Il existe un très grand nombre d'allèles pour ces gènes, ce qui explique un polymorphisme important. De ce fait, certains types HLA sont très rares voire uniques. Ce sont les antigènes HLA-A, -B et -DRB qui servent à établir la compatibilité qui est au maximum de 6/6, c'est-à-dire six allèles identiques entre le donneur et le receveur. Cependant, il y a possibilité de «mismatch» pouvant aller jusqu'à 4/6 entre le donneur et le receveur.

Il faut savoir que les caractéristiques de qualité du greffon reposent sur le degré de compatibilité HLA du couple donneur-receveur, de même que sur la richesse du greffon en CSH identifiées par le marqueur CD 34, cellules nucléées (CN), exprimée en quantité de CN totales (CNT). Ceci permettant d'améliorer le taux de réussite de la greffe et de diminuer les effets indésirables liés à l'incompatibilité HLA que nous allons développer par la suite. Plus il y a de différences HLA, plus la quantité de CN doit être importante, afin d'optimiser les chances de coloniser la moelle osseuse. Lors de la sélection d'un greffon, la richesse des registres de don de moelle osseuse oriente les

premières recherches. Si, grâce aux donneurs intrafamiliaux génoidentiques ou donneurs non apparentés HLA identiques, une compatibilité de 10/10^{ème} voire de 9/10^{ème} n'est pas obtenue, le sang placentaire est alors envisagé.

Le Dr Taylor, en Angleterre, a démontré qu'une banque de cellules souches hématopoïétiques ne comportant que dix donneurs homozygotes pour les types HLA les plus représentés, ou 150 donneurs non sélectionnés, pourrait permettre de faire bénéficier près de 70% de la population britannique du potentiel thérapeutique de ces cellules multipotentes. Elle pourra aussi permettre aux scientifiques, aux cliniciens, aux spécialistes de l'éthique et aux personnes responsables de la planification des politiques sociales, de déterminer des stratégies à long terme qui permettront d'étendre le champ d'utilisation possible des CS aux minorités des zones géographiques peu ou pas couvertes par les banques de sang placentaires (BSP).

2.4. Les effets secondaires des greffes

Les chercheurs ont rapidement remarqué que les cellules immunitaires du greffon étaient responsables d'effets bénéfiques pour le patient en favorisant la prise de greffe et surtout en produisant, de la part des CSH injectées, un effet dit "anti-leucémique". Contrairement à la greffe d'organe qui contient très peu de cellules immunologiquement actives, la transplantation de CS aboutit à la reconstitution d'un système immunitaire dérivé du donneur chez le receveur. Ce système étranger provoque l'effet bénéfique et recherché de l'allogreffe : l'effet du greffon contre la leucémie ou Graft versus Leukemia (GvL), étroitement corrélé à la Graft versus Host (GvH). L'effet anti-leucémique justifie l'indication de l'allogreffe de CSH en démontrant que le taux de rechutes de la leucémie après allogreffe est alors plus faible qu'après une autogreffe. Ceci s'explique par le phénomène d'alloréactivité, conduisant à la déplétion de lymphocytes T, qui diminue alors le risque de GvH. Le rôle bénéfique des cellules Natural Killer (NK) alloréactives en greffe de CSH a été bien établi dans l'effet anti-leucémique. L'ensemble de ces données permet de mieux préciser les règles qui permettraient de choisir les donneurs de CSH susceptibles de favoriser une alloréactivité NK bénéfique.

Cependant, un greffon étant un corps étranger pour l'hôte, plusieurs risques existent quant à sa tolérance. La non prise de la greffe, primaire ou secondaire, est un des risques surveillés. Celle-ci se traduit par une inhibition de l'hématopoïèse, notamment due à la cohabitation temporaire des cellules hématopoïétiques de l'hôte et du donneur.

Un des principaux effets délétères est la réaction ou maladie du greffon contre l'hôte, encore appelée Graft versus Host Disease (GvH ou GvHD). Considéré souvent comme la face sombre de l'effet GvL, la GvH correspond à une attaque des tissus du receveur par les cellules immunitaires du donneur. Il s'agit de l'aspect inverse de la réaction de rejet d'organe puisque c'est le greffon qui produit une réaction immunitaire contre les tissus du receveur. Celle-ci étant d'autant plus importante et sévère que la compatibilité tissulaire est discordante entre donneur et receveur. Malgré une prophylaxie par immunosupresseurs, la morbidité et la mortalité liées à cette réaction restent parmi les principaux obstacles au développement de l'allogreffe.

La lenteur de reconstitution hématologique et immunitaire est un des risques secondaires de la greffe, qui conduit à la rechute de la maladie, mais surtout aux complications infectieuses et opportunistes graves. Ces complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital, voire contribuer à la mortalité du patient, qui reste rare mais non négligeable. A savoir que les avancées récentes réalisées dans le domaine de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques montrent que la toxicité d'un tel traitement peut être réduite considérablement, tout en conservant son efficacité (l'effet anti-leucémique). Une occasion rêvée pour employer d'autres approches de thérapie cellulaire ou génique, afin de renforcer son efficacité et permettre ainsi d'étendre les indications d'allogreffe de cellules hématopoïétiques [7].

Nous allons détailler le cas particulier du sang de cordon ombilical ci-dessous.

3. LE SANG DE CORDON OMBILICAL

La moelle osseuse n'est plus la source de CSH de choix en matière d'allo greffe et d'autogreffe. Ce sont les cellules souches mobilisées en périphérie (CSP et sang placentaire) à l'aide d'un facteur de croissance (le G-CSF) qui sont utilisées en première intention. Cette suppléance est survenue avec l'avènement du principe de double greffe d'unité de sang placentaire en 2004-2005. Même si la MO reste la technique de choix dans les traitements de certaines affections hématologiques, elle présente certaines limites que le sang de cordon ombilical semble pouvoir dépasser.

3.1. Un peu d'histoire

En réalité, le placenta et son cordon n'ont pas toujours été jetés et incinérés par mesure de salubrité publique. Leur récupération n'est pas vraiment une nouveauté. Elle est pratiquée depuis longtemps dans certaines cultures et au sein de nombreuses tribus, afin de procéder à des rituels traditionnels comme son enterrement ou sa consommation alimentaire (notamment en Polynésie française et en Océanie). Son pouvoir fertilisant retourne à la terre natale de l'enfant, garantissant ainsi la bonne croissance de celui-ci et son ancrage territorial. L'industrie les récupère à des fins diagnostiques pour déceler d'éventuelles anomalies, dépister des toxicologies ou contamination intra-utérine (polluants, métaux lourds, pesticides... [8]) voire même des tests à fins thérapeutiques afin de régénérer des veines et des artères. L'utilisation en cosmétique fait partie des destinations du placenta.

Toutes ces utilisations du placenta et de son cordon existent depuis longtemps sans qu'aucune d'elles n'ait jusqu'à une époque récente attiré l'attention ni fait l'objet de commentaires particuliers. La mise en exergue de la récupération du sang de cordon coïncide alors avec la découverte des cellules souches qu'il contient.

Dans notre culture, tout commence **en 1974** lorsqu'on découvre dans le sang de cordon ombilical des CSH possédant des similitudes avec celles de la moelle osseuse.

En 1980, Edward Boyse démontre que les souris irradiées récupèrent une hématopoïèse normale lorsqu'elles étaient transfusées avec du sang de souriceaux. Tandis qu'UENO et coll. ont montré que le nombre de CFU dans le sang de cordon est équivalent à celui retrouvé dans la moelle adulte :

- Sang de cordon : → 93,5 +/- 57,8 pour 10^5 cellules.
- Moelle osseuse adulte : → 142,2 +/- 36 pour 10^5 cellules.
- Sang adulte : → 1,1 +/- 1 pour 10^5 cellules.

En parallèle, Hal Broxmeyer, à Indianapolis, a été le premier à vouloir substituer les CSH fœtales à la moelle osseuse, pour obtenir une reconstitution de l'hématopoïèse. Il étudia une centaine de sangs de cordon et démontra que ces derniers contenaient suffisamment de CSH pour être utilisés lors d'une greffe médullaire.

En 1988, le Professeur Eliane Gluckman et son équipe réalisent la première greffe mondiale de sang placentaire à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Le patient était un enfant de cinq ans atteint d'une aplasie médullaire constitutionnelle héréditaire, dite "anémie de Fanconi", entraînant une défaillance progressive et sévère de la moelle osseuse. Ce sont les CSH du sang de cordon de sa sœur Molly HLA-compatible (Human Leukocyt Antigens) et non atteinte de la maladie qui ont été utilisées. Le succès de cette greffe a permis de démontrer que la greffe de sang placentaire intrafamiliale allogénique pouvait être considérée comme une alternative aux greffes de moelle osseuse et de cellules souches périphériques.

Ce premier succès a ouvert un champ thérapeutique entièrement nouveau, permettant ainsi à cette expérience d'être suivie d'une série d'études de faisabilité définissant les critères d'exigence. Démarche qui a conduit à créer des banques de sang placentaire non apparentées publiques placées sous la triple égide de l'Etablissement Français du Sang (EFS), de l'Etablissement Français des Greffes (EFG) et de l'Agence de la Biomédecine. Mais également avec la participation de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

C'est dans cet élan qu'en **1994**, l'équipe du Dr Kutzberg a pratiqué la première greffe placentaire non apparentée. **En 2000** ont eu lieu les premières greffes de sang de cordon non HLA compatibles. A l'instar aux Etats-Unis, d'une fillette, Molly, atteinte d'une grave affection sanguine, qui a bénéficié d'une injection de cellules provenant du

cordón de son frère issu d'une fécondation *in vitro* (FIV) et d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI) [9].

En 2005, les greffes de deux unités de sang placentaire (USP) dites « double greffe » ont été développées. L'inconvénient de la faible quantité de cellules souches contenues dans un cordon se voit surmonté grâce à l'augmentation des stocks d'USP, permettant un nouveau concept : l'injection de deux USP à un adulte. Les recherches actuelles (J. Wagner et coll. ont proposé ce concept [10]) permettent d'optimiser les greffes dans l'espoir de pouvoir soigner des patients adultes de poids normal, soit supérieur à quarante kilogrammes.

En effet, la dose de cellules greffées est un déterminant important du succès thérapeutique et du pronostic global du patient. La double greffe aboutit à la prise d'un seul des deux greffons ; l'un accélérant la prise du second. Mais elle permet aussi de réduire la mortalité précoce secondaire aux complications infectieuses liée à la greffe. La survie des patients à un an est de l'ordre de 45%. Des études ont démontré que le pronostic entre la greffe de moelle osseuse était similaire à celui de la greffe de sang de cordon HLA identique ou non. Cette dernière constitue donc une approche valide en l'absence de donneur identique. La place de la double greffe chez les patients de plus de 50 ans et son bénéfice chez les patients plus jeunes restent à apprécier.

Même si, malgré tout, l'évolution est telle qu'aujourd'hui la greffe CSH est le traitement de première intention en cas d'urgence : les données actuellement disponibles soutiennent le recours à la greffe de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés, et ce, pour les jeunes adultes présentant des tumeurs malignes hématologiques et ne pouvant compter sur un donneur de moelle osseuse approprié [11].

En 2009, 118 équipes de recherche travaillaient en France à partir de CSH pour des protocoles sur la thérapie cellulaire et la médecine régénérative. 112 essais cliniques étaient réalisés dans le monde à partir de CS issues du cordon ombilical. Parmi eux, 19 essais portaient sur des applications en médecine régénérative. Depuis, avec près de 1 250 greffes françaises réalisées à partir de sang de cordon ombilical, parmi près de 20 000 dans le monde, le sang placentaire nous a confirmé son intérêt grâce à de nombreux avantages.

3.2. Les propriétés du sang de cordon

3.2.1. Les avantages

Excellentes capacités prolifératives

Bien que le sang de cordon contienne moins de progéniteurs hématopoïétiques que la moelle osseuse, sa proportion plus importante de progéniteurs “immatures” capables de restaurer l’hématopoïèse à long terme et après la transplantation est un atout. En effet, une unité de 100 millilitres de sang placentaire ne renferme qu’un dixième du nombre de cellules nucléées et progénitrices que compte la même quantité de moelle. Pourtant, les CS que renferme une seule unité de sang de cordon peuvent, en raison de leur prolifération rapide, reconstituer un système hématopoïétique en entier. Une USP contient 80 % de sang non traité, et 20% de sang ayant fait l’objet de techniques d’expansion. Le nombre de cellules progénitrices viables présente alors une hausse allant du quintuple au septuple. De plus, il a été démontré qu’elles sont plus sensibles à l’action stimulante de facteurs de croissance *in vitro*. Ce qui démontre alors les excellentes capacités prolifératives du sang de cordon, ainsi que les moindres grandes quantités de cellules à greffer.

Une immaturité immunologique

Il a été démontré qu’à degré de compatibilité égal, l’incidence de la GvH après greffe de sang placentaire est inférieure à celle observée après celle de CSH d’origine médullaire (6 contre 14 %). En outre, lors de greffe de sang de cordon, la GvH est plus facilement contrôlée par la corticothérapie. Cette moindre incidence s’expliquerait d’une part par une immaturité immunologique des lymphocytes et des cellules présentatrices d’antigènes dits « naïfs », et donc moins aptes à la reconnaissance antigénique que ceux de la moelle. D’autre part par les cellules fœtales produisant moins de cytokines, molécules libérées par le système immunitaire activé et responsables du déclenchement de la GvH. Par conséquent, des greffes partiellement incompatibles du point de vue HLA ont pu être réalisées grâce à cette immaturité qui requiert une moindre exigence de compatibilité, et permet une augmentation des choix de greffons [12].

Un nombre de donneurs potentiellement élevé

Le nombre de donneur potentiel est important comme il correspond au nombre de naissances. Celui-ci s'élève à 800 000 environ par an en France et jusqu'à 3,5 millions aux Etats-Unis, ce qui reflète l'immensité des possibilités au niveau mondial. Ces chiffres prennent toute leur pertinence lorsqu'ils sont comparés à ceux du registre mondial de donneurs volontaires de moelle osseuse, avoisinant les 3,5 millions. Cependant, plus de la moitié des malades ne peuvent trouver un donneur compatible en raison du polymorphisme extrême du système HLA.

C'est dans cette optique que le nombre élevé de donneurs de sang de cordon prend tout son sens car il apporte une grande diversité HLA issue d'une population large et hétérogène, où même des membres de minorités ethniques peu représentés dans les fichiers actuels des donneurs volontaires de moelle osseuse et présentant des groupes tissulaires particuliers peuvent être fichés.

Un moindre risque

Le prélèvement n'est invasif ni pour la mère ni pour l'enfant. En effet, le donneur ne nécessite aucune anesthésie, et le procédé ne perturbe en aucun cas le couple mère-enfant. Le placenta et son sang, d'ordinaire jetés, sont alors récupérés et prélevés. De surcroit, il y a lieu d'apprécier à leur juste valeur les risques imposés à un donneur de moelle à l'occasion du prélèvement médullaire s'effectuant sous anesthésie générale et nécessitant plusieurs jours d'hospitalisation. Cependant, le recueil du sang placentaire ne s'effectue que lorsque l'accouchement n'a présenté aucun risque pour la mère et l'enfant.

Un risque de transmissions virale et bactérienne minime

La prévalence des infections des sangs de cordon est plus faible que chez les adultes. Il s'ensuit que les risques de transmission d'agents infectieux sont plus bas que pour les dons provenant d'adultes. Le risque de contamination virale notamment, au cytomégalovirus et à Epstein Barr par exemple, est presque nul dans les greffes de sang placentaire.

Une facilité de recueil

Le procédé de prélèvement et de recueil des CSH se révèle être très simple. A l’instar du don de sang, on utilise une poche de recueil de 70 millilitres minimum ainsi que quelques tubes destinés aux tests de contrôle. Ensuite, les USP présentent une meilleure disponibilité, permettant d’avoir des greffons « prêts à l’envoi et à l’emploi », comme préparés à l’avance, congelés et stockés. Contrairement aux 3 à 4 semaines nécessaires pour l’organisation du don de moelle.

Une rapidité d'utilisation

Les sangs de cordon sont cryopréservés après leur validation acquise avec les derniers tests réalisés quelques semaines après la naissance (J42). Ils sont alors disponibles et il est observé que la greffe a lieu dans les deux mois suivant la recherche d’un greffon. Cette durée est estimée à environ trois à six mois pour le cas de la moelle osseuse. Une fois les critères positifs et la décision prise, la rapidité avec laquelle la greffe peut être réalisée est un point capital et un avantage certain. Notamment dans le cadre des pathologies malignes qui ont un risque élevé de rechute avant la greffe lorsque l’attente est longue.

Un respect de l’éthique

Le prélèvement des cellules souches du cordon possède l’avantage fondamental de ne pas présenter la nécessité de destruction d’un embryon, contrairement aux cellules souches embryonnaires. De plus, depuis la révision de la loi de Bioéthique de juillet 2011, le sang placentaire a gagné son statut de “source de CSH”, à la place de son statut antérieur de déchet opératoire.

3.2.2. Les inconvénients

A l’instar de chaque nouveauté scientifique, à travers les années et expériences réalisées, des limites s’observent. Cependant, certaines se voient dépassées, contournées voire uniquement potentielles.

Un nombre limité de cellules récoltées

L'inconvénient premier présenté par la transfusion de sang ombilical est la faible quantité de cellules récoltées, conséquent à la quantité peu importante de sang dans un cordon. Ce qui a longtemps limité les équipes à ne pouvoir greffer que des patients de faible poids, donc des enfants. De plus, la quantité de CSH présentes dans une USP est un élément pronostic de la réussite de la greffe. Or, il faut savoir qu'une USP en possède environ dix fois moins que la moelle osseuse. Cet inconvénient est problématique, en particulier pour la greffe d'un adulte, où le risque de "non prise" ou de rejet est majoré. Cette difficulté semble désormais dépassée par l'avènement des doubles greffes de sang placentaire permettant de greffer des adultes, et conduisant les pays à opter pour une politique très appuyée de *banking* de sang placentaire.

La présence de cellules maternelles

Il existe dans le sang de cordon un très faible taux de cellules maternelles ayant franchi la barrière placentaire (0,6 à 2,3 ml). La crainte pourrait être que ces cellules adultes, très différentes des cellules fœtales dans le système HLA, puissent provoquer des GvHD sévères. Or, des cellules maternelles ont été identifiées chez des nouveau-nés normaux ou avec un déficit congénital sans qu'il y ait eu de conséquence délétère pour l'enfant. Ce qui amène à s'interroger sur les capacités fonctionnelles de ces cellules.

Une reconstitution hématopoïétique lente

La reconstitution hématopoïétique est retardée, ce qui occasionne une aplasie prolongée propice à la survenue d'infections opportunistes, accrue comparativement aux CSH provenant de donneurs adultes. Le délai moyen pour obtenir un taux de polynucléaires neutrophiles après la greffe d'une USP est d'environ 30 jours contre 18 pour la greffe de moelle osseuse [13].

Le temps de régénération des plaquettes et des neutrophiles est allongé

Les plaquettes et neutrophiles se régénérant de façon prolongée après une greffe de sang de cordon, on observe une récupération hématologique moins rapide qu'avec un greffon provenant d'un sujet adulte.

L'éventuelle perte de l'effet anti-leucémique

La diminution de l'incidence et de la gravité de la GvHD, due à l'immaturité immunologique, pourrait donc s'accompagner d'une réduction de l'effet bénéfique et recherché qu'est la GvL. Ce qui pourrait entraîner des rechutes de la maladie. De plus, en cas de rechute, ou infection, il n'est pas possible d'avoir recours à l'immunothérapie adoptive par injection de lymphocytes supplémentaires du donneur en post-greffe.

Mais il semblerait en réalité que l'activité cytotoxique des cellules de sang de cordon soit essentiellement le fait des cellules Natural Killer. Ces dernières seraient présentes en plus grand nombre dans le sang ombilico-placentaire et auraient *in vitro* une action anti-tumorale.

Une précocité du don

Le don, qui a lieu quelques minutes après la naissance, implique un sujet âgé de neuf mois seulement, avec une carte d'identité de donneur parfois "masquée". Il existe donc le risque d'existence de pathologies génétiques potentielles alors inconnues le jour du prélèvement.

C'est pourquoi, afin de combler ce manque d'information sur le donneur lui-même, une anamnèse approfondie et une étude des antécédents de la maman sont réalisées et notées dans le dossier de conservation du sang placentaire. Ces données sont validées lors de la visite de sécurisation à J42. Les parents reçoivent la consigne de prévenir la banque de stockage de tout problème clinique survenant dans la vie de l'enfant, pouvant avoir un impact sur l'USP.

Peu de recul

Les recherches et utilisations autour des CSH du sang de cordon n'ont pas encore quarante ans, ce qui peut être considéré comme plutôt récent. Les greffes issues de la moelle osseuse offrent plus de recul. Mais au regard de la rapidité d'évolution et des progrès accomplis, on peut espérer voir ce retard vite rattrapé.

(Annexe III).

3.3. Les espoirs

3.3.1. *In vitro*

Face à des réserves d'USP grandissantes mais encore loin de couvrir les besoins français, de nombreux travaux de laboratoires ont cherché une alternative. La possibilité désormais de greffer un sujet adulte à partir de CSH ombilicales émerge également d'expérimentations d'expansion cellulaire. Le but étant de déclencher la multiplication des cellules souches, sous l'influence des facteurs de croissance, judicieusement mélangés. C'est ainsi que les cellules se divisent suffisamment pour un jour permettre une greffe chez un adulte de poids normal, ou pour enrichir un greffon à l'origine trop pauvre en cellules. Cependant, les chercheurs se sont vus confrontés au problème de la différenciation des cellules souches en cellules plus matures lors de leur multiplication, donc inefficaces lors d'une greffe.

Progressivement, les scientifiques ont démontré l'efficacité des facteurs de croissance pour mobiliser dans le sang les cellules souches que l'on entend collecter. Il reste à trouver la combinaison exacte qui provoquerait la multiplication des cellules souches, plutôt que leur maturation. Ce qui permettrait ainsi de soigner des adultes et d'envisager l'utilisation d'une même unité de sang de cordon pour plusieurs receveurs.

3.3.2. Thérapie génique

Une nouvelle voie pourrait se révéler possible grâce au développement conjoint de la thérapie génique et de la connaissance des cellules souches : prélever à la naissance les cellules souches placentaires d'un enfant malade, les corriger par thérapie génique et les réinjecter au patient. Cette possibilité est liée à la concrétisation de création de banque de sang autologue. Toutes ces nouveautés et possibilités méritent des encadrements stricts afin d'éviter les dérives, développés en détails dans la partie 2.

2 P A R T I E

Les réglementations



1. UNE BASE COMMUNE

1.1. Intérêt de la mondialisation

Actuellement, dans le monde, environ 600 000 unités sont stockées, et réparties dans une centaine de banques publiques. Les 300 centres de transplantation internationaux peuvent ainsi avoir accès aux greffes compatibles, et réaliser 145 000 dons de sang de cordon ombilical (SCO) dans le monde pour 3 000 receveurs avec 30 000 greffes effectuées [14]. Nous pouvons évoquer les 800 000 dons de sang de cordon privés répartis dans les 134 banques privées mondiales, mais non accessibles aux réseaux publics.

Le but ultime du réseau mondial étant de créer un « pool » de donneurs, complétant judicieusement le réseau de donneurs de moelle osseuse, permettant ainsi un accès à tout type de phénotype, augmentant la compatibilité HLA et par conséquent réduisant les risques d’induction de GvHD (réaction du greffon contre l’hôte) [15]. Ce pool augmentant d’environ 20 000 USP supplémentaires en un an.

Les patients européens et occidentaux, grâce à un réseau commun, ont 75 % de chance de trouver un donneur compatible, contre à peine 30 % pour les minorités ethniques. Le polymorphisme HLA nécessite un grand nombre de donneurs diversifiés, représentant chaque ethnie. Seul un réseau commun à l’échelle planétaire peut répondre à cette demande [15].

Seulement un pourcent du sang placentaire, si riche de possibilités et de promesses, est conservé sur le territoire européen. Un pourcent sur plus de 15 millions de naissances par an, avec d’énormes différences entre les pays : 10 000 dons sont répertoriés en Belgique en 2011, et autant en France qui est pourtant six fois plus peuplée que sa voisine du nord. Les unités disponibles par continent se répartissent de la manière suivante : environ 170 000 unités en Europe, 240 000 en Amérique du Nord et du Sud, 1 400 au Moyen Orient, 225 000 en Asie Pacifique, et aucune en Afrique.

1.2. Plusieurs niveaux de juridiction

Le principe de l'échelle juridictionnelle tient dans la transposition des dispositions des juridictions supérieures communes, en réglementations de droit propre à chaque pays. La différence d'adaptation en droit interne se révèle être l'origine de la divergence entre les Etats membres d'une même communauté.

Les Etats membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la directive, ceci dans un délai imposé. Lorsqu'ils adoptent ces dispositions, celles-ci doivent contenir une référence à la directive ou doivent être accompagnées d'une référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les Etats. Ils communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la directive européenne.

Il est particulièrement important de veiller à ce que les différentes législations nationales soient appliquées de manière cohérente dans les différents pays européens afin de garantir que tous les patients et tous les parents européens aient les mêmes droits et soient soumis à des règles identiques.

1.2.1. Mondial

L'OMS a l'enjeu d'unifier les réglementations de tous les pays (objectif de 1997). Ses recommandations vont vers la promotion du don à visée allogénique [16]. Il insiste sur la pleine et loyale information du donneur et préconise la mise en place d'un comité indépendant pour vérifier que le consentement est volontaire. L'OMS reconnaît également le principe de neutralité financière pour le donneur [17].

1.2.2. Européen

La greffe de substances d'origine humaine, notamment des cellules, comporte des risques de transmission de maladies et c'est pourquoi il existe un cadre juridique européen visant à garantir la qualité et la sécurité des cellules et tissus humains dans toute l'Union.

Cependant, seuls les Etats membres décident d'utiliser, ou non, les cellules souches provenant du sang de cordon ombilical, ainsi que de la manière de les utiliser. L'Union Européenne (UE) n'a pas la compétence nécessaire pour harmoniser l'utilisation des cellules. Ce qui reste primordial dans le respect des différentes cultures et religions. La directive relative aux tissus et cellules mentionne explicitement que l'UE ne doit pas s'ingérer dans les décisions nationales concernant l'utilisation ou non d'un quelconque type de cellules humaines. Si, cependant, un Etat membre décide d'utiliser des CS provenant de sang ombilical, il doit remplir les obligations de la directive en matière de qualité et de sécurité, protéger la santé publique et garantir le respect des droits fondamentaux.

De même la transmission d'informations exactes et objectives aux citoyens, concernant les avantages et les limites de l'utilisation des CS ombilicales, relève une fois encore de la compétence des Etats membres. La Commission encourage les Etats à entreprendre une telle action et certains l'ont, en fait, déjà fait.

Aucune instance européenne supranationale n'a encore pris position sur les banques à visée autologue, de même que la majorité des pays européens. En revanche, de nombreuses instances médicales professionnelles ainsi que des groupes impliqués dans les banques publiques ont majoritairement exprimé une position très réservée [18].

Le régime juridique applicable au prélèvement, à la conservation et à l'utilisation de cellules souches issues du sang de cordon diffère notablement dans les différents États membres de l'Union européenne, en dépit des trois directives et du règlement qui établissent les critères de qualité et de sécurité communs pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

- **Directive 2004/23/CE** du Parlement Européen et du Conseil, 31 mars 2004, relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [19], établit suite à l'avis du Groupe Européen d'Ethique (GEE) de 1998. Celui-ci défendait l'idée que le « soutien des banques publiques pour les greffes

allogéniques doit être accentué et leur exploitation assurée à long terme ». Raison pour laquelle le GEE a plaidé pour la réexamination de la « légitimité des banques commerciales », à ce jour non démontrée [20].

Il paraît essentiel que l'Europe encourage fortement les Etats membres à simplifier leurs procédures et leurs systèmes d'accréditation des maternités. Le don de CSH est libre, gratuit et anonyme (sauf dans le cas du don autologue), quelle que soit l'origine des cellules (MO, CSP ou sang placentaire). Les banques sont dans l'obligation de disposer de données cliniques de suivi de patients greffés, selon les standards internationaux de l'accréditation : la *Foundation for the Accreditation of the cellular therapy* (FACT).

- **Directive 2010/45/UE** du Parlement Européen et du Conseil, 7 juillet 2010, relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation [21].
- **Directive 2012/25/UE** de la Commission Européenne du 9 octobre 2012, établissant des procédures d'information pour l'échange, entre Etats membres, d'organes humains destinés à la transplantation. Sont traitées les règles de procédures communes, la traçabilité des organes, l'interconnexion entre les pays membres, la caractérisation des organes et du donneur, ainsi que la notification des incidents et réactions indésirables graves.

1.3. Plusieurs niveaux de registres

Ces registres d'USP ont plusieurs objectifs : le recensement des greffes d'USP, la mission d'améliorer la probabilité de trouver un donneur quel que soit le patient receveur candidat, notamment en termes d'appartenance ethnique et de la localisation géographique. Mais aussi, la promotion de l'utilisation clinique du sang de cordon ombilical ainsi que la recherche et les études sur le devenir des patients greffés.

1.3.1. Netcord

C'est un registre international de banques de sang de cordon, créé pour définir les standards d'échange des greffons. Ce réseau mondial relie les principales banques

mondiales à son registre *Bone Marrow Donor Worldwide Registry* (BMDWR), facilite la recherche de donneurs et met en place un système d'accréditation nommé Fact-Netcord (*Foundation for the Accreditation of Celular Therapy*). Il établit, en association avec le *World Marrow Donor Association* (WMDA), les règles de bonnes pratiques internationales « en matière de qualité des greffons et de sécurité des malades » [22] [23].

1.3.2. Eurocord

C'est une plate forme internationale de recherche clinique sur les CS issues du sang de cordon ombilical. Ce registre européen définit les modalités des registres de l'Union européenne. Sous l'égide de l'Agence de la biomédecine (ABM) et des professeurs Eliane Gluckman et Grégory Katz ; Eurocord recueille, valide et analyse les données cliniques de suivi des patients greffés avec des USP dans le monde.

Il a également développé des activités scientifiques de recherche clinique et de formation des cliniciens et chercheurs dans le domaine des cancers du sang et de la thérapie génique [24]. Le registre Eurocord centralise et collabore avec 519 centres de greffes dans 56 pays, 15 banques de sang placentaire et 2 registres internationaux de donneurs (italien et espagnol) [25].

1.3.3. Banques privées

En parallèle, se développe un réseau de banques privées de sang de cordon. Ce réseau n'entre pas dans les registres communs. Il n'y a pas de réel lien entre les firmes privées et les banques publiques de sang de cordon, sauf dans certains cas naissants comme les banques « mixtes », où les données cliniques relatives aux greffons privés restent à la disposition du réseau public prioritaire, en cas de nécessité.

2. DES RETRANSCRIPTIONS QUI DIFFERENT

Même si le cordon est un matériau universel, il n'a pas la même place dans toutes les réglementations :

- Soit il existe des normes visant explicitement le cordon et lui réservant une réglementation spéciale, comme en France et au Canada.
- Soit il existe des normes visant explicitement le cordon mais dans le but de le rattacher à un régime général (habituellement celui des tissus), ce qui est le cas de l'Espagne, de la Belgique ou des Etats-Unis [9].
- Soit le sang de cordon n'est mentionné nulle part dans les textes. On peut alors rechercher s'il peut être rattaché à un régime général : tissus et cellules, organes, sang ou encore déchets opératoires. C'est, par exemple, le cas du Québec.

La grande disparité entre les nations réside dans la présence ou l'absence de banques commerciales de sang de cordon sur leur territoire.

2.1. Europe

Malgré des différences entre l'autorisation ou non du « *banking* » privé, l'Ethique générale ainsi que les scientifiques encouragent le don public, dans le respect et l'intérêt de la solidarité. Le Comité de bioéthique reconnaît tout de même que le potentiel du stockage autologue présente un avenir prometteur, notamment en termes de thérapie génique. C'est pourquoi les lois restent ouvertes à un remaniement [26]. Cependant, l'Europe reste toujours coupée en deux, avec d'un côté les Etats membres autorisant le stockage privé, de l'autre ceux qui y restent opposés.

2.1.1. Pays européens où la conservation à usage autologue est autorisée

- **Royaume-Uni** : les autorités du Royaume-Uni, confrontées aux deux régimes (public et privé), se trouvent au « carrefour d'une prise de position plus concrète », tant professionnel que juridique. L'approche pragmatique du « laisser faire » si chère aux anglo-saxons n'est plus adaptée aux proportions et enjeux qu'engage cette précieuse ressource. Ainsi, des révisions et adaptations sont en cours [27] [28].

L'impact médiatique anglais (magazines, internet, publicités...) promouvant le don familial met à mal l'équipe médicale, qui se trouve face à la demande de plus en plus importante de don autologue par les parents. Équipe qui est également confrontée à l'oppression des firmes privées venant « propagander » au contact des sages-femmes, ainsi qu'à leurs convictions personnelles allant, pour beaucoup, vers le don public. L'Ecosse dispose de sa propre réglementation. Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* ne préconise pas l'utilisation et l'utilité des banques commerciales.

- **Irlande du Nord :** de nombreuses banques commerciales émergent en dehors des réglementations du Département de la Santé et des Services Sociaux (*Department of Health and Social Services*). Des procédures sont en cours afin d'encadrer ces pratiques, et d'assurer le développement de la *Belfast Cord Blood Bank* [29]. Toutes banques confondues, le Nord de l'Irlande présente un stock d'approximativement 2 000 unités par centre, avec un quota annuel de naissances estimé à 20 000. Le reste de l'Irlande, n'appartenant pas au Royaume-Uni, ne dispose pas de banque de sang de cordon. Ce qui oblige les couples à se déplacer en Irlande du Nord ou en Angleterre. Le commerce du sang de cordon n'est pas autorisé puisque les autorités estiment que l'utilité du don autologue n'a pas été prouvée. Selon les directeurs hospitaliers refusant le don à visée autologue, rien ne justifie une démarche dite « coûteuse et chronophage » [30].
- **Allemagne :** des banques à but non lucratif assurant la conservation à usage allogénique, offrent également la possibilité de conservation des cellules du sang de cordon en cas de nécessité familiale, sur demande d'un médecin. Les banques privées sont permises, mais elles doivent elles aussi respecter les *guidelines* établies en 1999.
- **Autriche :** la directive 2004/23/CE a été transposée en 2008 dans le droit autrichien, imposant ainsi aux « biobanks » de se référer à l'*Austrian Agency for Health and Food Safety*. La Commission autrichienne ne recommande pas le don autologue, mais l'autorise, à condition que soit prohibé le paiement ou autre forme de récompense en échange d'un don. De nombreuses banques privées à but non lucratif se chargent du stockage autologue [31]. L'Autriche interdit la publicité outrancière des banques privées. Les contacts et publicités entre les entreprises et les hôpitaux sont interdits. Une autorisation est nécessaire pour créer une banque.

- **Russie** : les banques de propriété publique possèdent 10 000 unités chacune et sont enregistrées sur le réseau européen de sang ombilical. La banque de sang de Moscou reçoit chaque année une centaine de demande pour les transplantations, mais ne peut en fournir que 7 à 10 %. Elle nécessite 300 à 400 000 échantillons de sang placentaire pour parvenir à ses besoins. Pour cela, les firmes privées émergent.
- **Scandinavie** : la banque nationale finlandaise de sang de cordon prélève et distribue les unités de sang pour les autres pays scandinaves et pour le Danemark. La législation danoise prévoit expressément la possibilité de créer des banques privées ainsi que les modalités du contrat entre les personnes fournissant les échantillons biologiques et les banques privées qui les conservent. À la création d'une banque publique a été préférée une coopération entre les hôpitaux du pays et la banque finlandaise. En Suède, les Biobanques publiques émergent suite à la loi à leur égard, tout juste clarifiée. A condition qu'elles restent dans le secteur des soins de santé.
- **Pays-Bas** : le prélèvement et la conservation sont assurés sous la responsabilité d'une organisation à but non lucratif contrôlée par le ministère de la Santé. Les banques privées ne sont pas interdites mais en pratique, la conservation à des fins autologues n'est permise que pour une utilisation spécifique, auprès des laboratoires hospitaliers habilités à conserver et à travailler sur les cellules souches. Des agences représentant des banques privées étrangères sont néanmoins présentes dans le pays et proposent l'exportation de ces cellules.
- **Suisse** : la Commission Centrale d'Ethique de l'*Académie Suisse des Sciences Médicales* a une position réservée concernant le prélèvement et l'usage des cellules souches humaines pour la recherche scientifique. La *Société de gynécologie et obstétrique* s'est prononcé contre les banques commerciales dans son avis du 10 mai 2002. Cependant, actuellement, elles se développent sur le territoire suisse.
- **Chypre** : la conservation, qu'elle soit à visée allogénique, ou autologue contre rémunération ou non, doit faire l'objet de réglementation, de procédures administratives, d'autorisation, et de supervision dans le cadre de la loi.

- **Grèce** : l'adoption récente d'une révision de loi explicite, met en place une autorité publique spécifique dans l'autorisation et la surveillance de l'activité des compagnies et entreprises de collecte et conservation de sang de cordon.

2.1.2. Pays européens où la conservation à usage autologue est interdite

D'autres pays comme l'Espagne, l'Italie, ou le Luxembourg, ont interdit depuis 2008-2009 l'activité des banques commerciales sur leur territoire.

- **Espagne** : Le droit espagnol autorisait la conservation à usage autologue jusqu'à la publication d'un décret royal du 10 novembre 2009 qui l'interdit [9]. Le texte, insistant sur l'importance de la participation du secteur public et des organismes privés à but non lucratif, prévoit que les unités de sang de cordon conservées, ainsi que les établissements qui les stockent en Espagne, soient répertoriés sur le registre national espagnol des donneurs de CSH issues de la moelle osseuse. Ceci afin de respecter les aspects éthiques. Suite à l'impulsion médiatique issue du stockage de sang et cordon d'enfants royaux, l'Espagne possède, depuis 2004, 29 000 cordons ombilicaux, chiffre devant atteindre 60 000 d'ici 2015. Ce qui la propulse au deuxième rang mondial après les Etats-Unis, en matière de nombre de cordons stockés.
- **Italie** : l'ordonnance du 11 janvier 2002 prohibe les banques privées. Les réglementations de 2009 confirment cette position.
- **Luxembourg** : depuis 2009, l'Etat a revu sa position sur la légitimité des banques commerciales de sang de cordon, et ne les préconise pas.
- **Belgique** : la réglementation prévoit explicitement le cas du cordon ombilical pour l'inclure dans le champ des tissus. L'arrêté royal du 7 novembre 2011 fixe les conditions d'obtention et de stockage du sang de cordon [32]. Le don public est autorisé à condition qu'il reste au service de l'intérêt général ; le don privé, fut autorisé puis controversé depuis 2009.

2.2. Outre-Atlantique

- **Québec – Canada :** [33] il existe actuellement trois banques publiques de sang placentaire ; deux au Canada et une au Québec. L'organisme Héma-Québec gère l'unique banque québécoise. En parallèle, le Canada compte six banques privées [34]. Selon la *Société des Obstétriciens et Gynécologue du Canada* (SOGC), les banques commerciales de sang de cordon devraient être soumises à une réglementation rigoureuse. La problématique première dans ce pays concernait la compatibilité de cette pratique du prélèvement du sang placentaire avec les dispositions du Code civil du Québec relatives à l'aliénation des parties du corps humain. En effet l'article 19 du Code civil interdit « toute aliénation d'une partie non régénérable de son corps par un mineur ». Cependant, lorsque l'on prélève le sang du cordon, ce n'est plus sur le mineur, mais sur un élément détaché de celui-ci [9]. La comparaison avec le droit français est éclairante car l'interdiction de tout prélèvement sur un mineur existe aussi (article 19 du CC) mais ne fait pas obstacle au prélèvement du sang de cordon, pour les mêmes raisons.
- **Etats-Unis :** l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ainsi que l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) préconisent le don public « partout où cela est possible ». Ces organisations déconseillent le don dans une banque privée ou uniquement s'il existe un besoin immédiat ou potentiel [15]. Le Sénat américain a lancé en septembre 2010 une commission d'enquête sur les pratiques des banques commerciales aux Etats-Unis. La *Cord Blood Donor Fondation* met les éventuels clients en garde contre les sociétés privées mais ne les condamne pas. Le congrès de l'*Institute of Medicine of the National Academies* a voté le financement de l'ordre de 77 millions de dollars de la *National Cord Blood Stem Cell Bank Network* [35]. D'après une étude américaine, 25 % des CS transplantées sont issues de sang de cordon [29].
- **Australie :** l'*Australian Cord Blood Bank* se montre en défaveur des banques privées étant donné l'état actuel des indications et l'imprécision de son utilité.
- **Japon :** les experts médicaux ont prononcé un avis défavorable aux banques à visée autologue.

3. L'ENCADREMENT JURIDIQUE FRANCAIS

« La naissance n'est pas la livraison d'un produit avec son kit de réparation. Elle est un moment familial extraordinaire, prioritaire dans une maternité. Les actes qui peuvent y être associés doivent donc s'inscrire dans le cadre d'indications médicales précises répondant à des préoccupations de santé publique reconnue » disait Emmanuelle Prada-Bordenave, présidente de l'Agence de la Biomédecine [26]. Les activités de récupération du placenta et son cordon ne sont pas récentes mais, suite à la découverte des CS contenues dans le sang de cordon, se manifeste un souci juridique et éthique à établir rapidement, tant pour le corps médical que social. Les pratiques autour des produits humains ont une telle ampleur éthique et un tel impact qu'un encadrement strict est indispensable, afin de limiter les dérives.

3.1. Les réglementations françaises

Comme le cordon ombilical a été considéré jusqu'à récemment comme déchet opératoire, nous avons pu observer un certain vide juridique autour de la collecte de sang placentaire. Seul le consentement éclairé de la patiente, après information appropriée, et son autorisation de dépistage des marqueurs infectieux étaient nécessaires. La nouvelle loi de Bioéthique de juillet 2011 a non seulement “élevé” le cordon au rang de « tissus humains », mais également le sang placentaire au rang de source de CSH.

En revanche, un cadre réglementaire très strict et un ensemble de « Bonnes Pratiques de thérapie cellulaire » encadre depuis 1998 l'activité de prélèvement d'USP, de préparation, de conservation, de distribution du sang, ainsi que les pré-requis nécessaires en termes de formation, locaux, traçabilité et de la greffe elle-même. Entre droits des donneurs et droits des chercheurs, l'équilibre reste à trouver [36].

3.1.1. Un changement de statut enfin obtenu

La révision de la loi bioéthique : Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011.

Ce fut sous l'impulsion de la sénatrice parisienne Marie-Thérèse Hermange et sa proposition de loi sur le sang de cordon ombilical de février 2010, que la loi de

bioéthique fut révisée. Cette révision des lois de bioéthiques est attendue depuis longtemps car elle a redéfini le statut du cordon ombilical et du placenta, ainsi que les précieuses cellules qu'ils renferment. Ils quittent le statut de déchets opératoires pour rejoindre celui des tissus, cellules et produits du corps humain. On reconnaît ainsi enfin leurs vertus thérapeutiques. Elles entrent dans le monde des sources reconnues de CSH, au même titre que la MO et le sang périphérique. L'objectif de ce changement est de renforcer la politique publique existante en matière de collecte, de conservation et de recherche sur le sang de cordon, afin de contrer l'implantation des banques privées.

Ce questionnement juridique a rebondi sur une proposition de loi du député UMP Damien Meslot le 29 septembre 2009, envisageant de légaliser et d'autoriser le don à visée autologue. Proposition que Mme Hermange a contrée par une seconde proposition de loi le 19 février 2010, [37][38]. Le Conseil d'Etat a participé à la discussion en publiant, le 9 avril 2009, une étude dévoilant une position intermédiaire. Enfin, c'est au tour du ministre de la santé et des sports en mandat en 2009, Mme Bachelot-Narquin, de « clarifier la position du gouvernement » en appuyant la demande de changement de statut du sang de cordon actuellement jugé « inadmissible », formulée par Mme Hermange. Ceci afin d'empêcher « la marchandisation des dons » [39].

Les dispositions réglementaires tendent vers une harmonisation du régime juridique des CSH. Que le prélèvement se fasse par ponction intra-osseuse (MO), par cytophérèse (CS périphériques), ou par ponction veineuse (CS placentaires), le donneur peut être mineur, au bénéfice d'un don intrafamilial en absence d'autre solution thérapeutique appropriée. Le consentement libre et éclairé des donneuses est alors nécessaire [40].

3.1.2. Un rappel des principes du don

L'article 7 modifie l'article L. 1241-1 du CSP et prévoit dorénavant la possibilité d'un prélèvement de CSH de sang de cordon, « ainsi que de cellules du cordon et du placenta, ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques », en vue d'un don anonyme et gratuit uniquement, après consentement écrit de la femme durant sa grossesse. Par exception, le texte précise qu'un « don dédié à l'enfant né ou aux frères et sœurs de cet enfant peut être autorisé en cas de nécessité thérapeutique avérée

et dûment justifiée ». Le principe demeure ainsi celui du don allogénique, dans un cadre non commercial. Avec la réforme opérée par la loi du 7 juillet 2011, les conditions de prélèvement « de cellules du sang de cordon et du sang placentaire ainsi que les cellules du cordon et du placenta » sont solidement encadrées, mais également exclues des dispositions de l'article L. 1245-2 du CSP relatives aux déchets opératoires.

3.1.3. L'autorisation des établissements

Le Code de la santé publique française prévoit, dans son article L.1243-2, que seuls les établissements et les organismes autorisés, après accord de l'ABM, et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS, devenue l'ANSM), peuvent assurer les activités autour des tissus et de leurs dérivés.

Concernant les activités d'importation et d'exportation de tissus et cellules à des fins thérapeutiques, elles sont exclusivement réservées aux établissements ayant obtenus l'autorisation précédemment citée, comme le stipule l'alinéa 5 de l'article L.1243.

3.1.4. Les condamnations

A contrario, l'exercice sans autorisation, ou après retrait ou suspension de celle-ci, de ces activités est puni d'un maximum de deux ans d'emprisonnement et de 30.000 euros d'amende, comme le stipule le CSP et le Code pénal. Dans le même élan, la sanction d'importation et d'exportation de tissus et cellules à finalité thérapeutique s'élève à un maximum de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende. L'article L.1274 du Code de la santé publique ainsi que les articles 121-2 ; 131-38 et 131-39 du code pénal exposent les peines complémentaires.

3.2. Les organisations partenaires

3.2.1. L'Agence de la Biomédecine

L'ABM est un établissement public national de l'Etat exerçant des missions dans différents domaines de la greffe et de la génétique humaine. Elle sécurise l'accès aux soins en appliquant la loi de bioéthique, et le rend accessible à tous. Elle assure la formation des équipes médicales exerçant dans les nouvelles maternités collectrices « afin de les sensibiliser aux bonnes pratiques » [41] [42].

3.2.2. Le Réseau français de sang placentaire

Le RFSP, piloté par l'ABM, réunit les établissements et professionnels des banques de sang placentaire (BSP), des maternités associées et des sociétés savantes impliquées. Ce réseau structure l'activité de prélèvement et de conservation du sang de cordon (Figure 2). Il s'inscrit dans une démarche qualité validée et formalisée à tous les niveaux de la chaîne, depuis l'information jusqu'à la conservation.

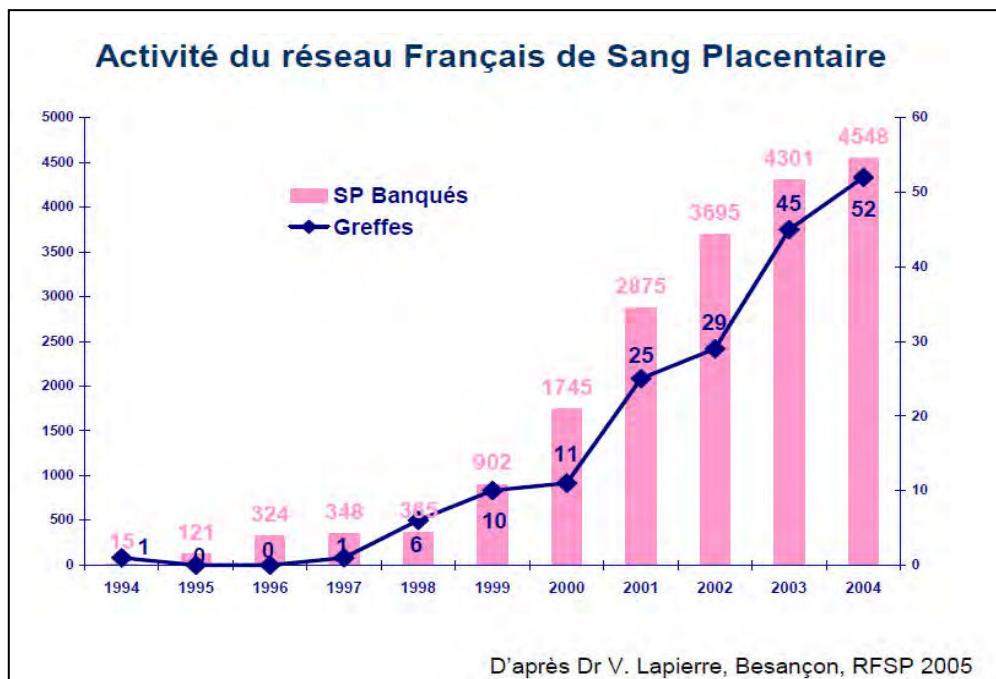


Figure 2 : graphique représentant l'activité du RFSP de 1994 à 2004.

Depuis octobre 2012, 70 maternités collectrices, 12 banques de sang placentaire sont opérationnelles, couvrant ainsi 20 % des naissances nationales. Ces BSP sont situées sur des sites de l'EFS, de CHU (Nancy, Saint-Louis où se trouve le service du Dr Gluckman, Montpellier, Poitiers qui est mixte) et de Centres de lutte contre le cancer (Marseille), et vérifient la qualité des greffons, les congèlent et les stockent. Une seule effectue uniquement le stockage : Annemasse [22] (Annexe IV et V).

3.2.3. EFS et CHU

Ces organismes ont vocation à gérer la collecte et l'utilisation thérapeutique des produits sanguins. Ils sont ainsi impliqués dans la mise en place des banques de sang de cordon allogénique. Mais, si l'EFS a le monopole du sang périphérique adulte, son

monopole du sang de cordon n'est pas total car les hôpitaux publics considèrent que la constitution de ces banques de sang de cordon fait partie de leur mission. Certains hôpitaux, comme l'hôpital Saint-Louis à Paris, gèrent déjà une banque de sang de cordon, indépendamment de l'EFS. L'ensemble est coordonné au niveau national par le RFSP sous l'égide de l'ABM qui assure le financement des nouvelles banques.

3.2.4. La Fondation Générale de Santé

Premier groupe d'hospitalisation privée de France, Générale de Santé s'est engagée dans une vaste mobilisation éthique en faveur du don anonyme et gratuit de CS de sang de cordon. A travers cette action de mécénat d'envergure nationale, ayant fait l'objet du label « Grande Cause nationale 2009 », la Fondation informe les femmes enceintes, mobilise et forme plus de 300 obstétriciens et sages-femmes, prélève 1/5^{ème} des greffons de cellules souches puis les met gratuitement à disposition de l'EFS, des patients ou des chercheurs, dans un but thérapeutique ou scientifique. Elle est à l'origine de l'initiative du projet d'alliance public-privé dans la collecte de sang de cordon. L'élargissement du maillage national de maternités collectrices aux représentations ethniques diverses fait partie des objectifs. C'est dans cet élan que le premier groupe hospitalier privé s'est allié avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) [43] [44] [45] [46] et avec l'EFS. Afin de renforcer cette dynamique, les prestataires s'engagent à doubler le nombre de maternités. Ce partenariat s'engage aussi à promouvoir le don auprès du grand public à travers toutes sortes de supports médiatiques [47] [48]. Enfin, la recherche sur les cellules souches y trouverait son compte dans la mise à disposition des équipes scientifiques des USP non validées pour un usage thérapeutique par l'EFS, estimées à 70%. Et jusqu'à maintenant incinérées [49].

EBMT : *The European Group for Blood and Marrow Transplantation*, est un groupe de scientifiques et de médecins intervenant dans les opérations cliniques de greffe, permettant un échange d'expérience et d'études entre praticiens. Le Dr Vanderson Rocha est le directeur de l'EBMT, également codirecteur d'Eurocord, et praticien à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

3 P A R T I E

Réflexion



1. LES RAISONS DU FREIN FRANÇAIS

Comment expliquer qu'en 2011 notre pays n'occupait que le seizième rang mondial des pays collecteurs des CS placentaires ? Alors que nous occupons la quatrième place des pays exportateurs de sang de cordon ? Comment accepter que face aux nombreuses découvertes mondiales, restées cachées et inaccessibles aux citoyens qui en auraient le droit, et témoins d'une immense révolution médicale, les institutions françaises ferment les yeux ? Comment justifier, dans ce contexte de pénurie de dons, que plus des 2/3 des placentas et cordons soient détruits ? [50].

A ces questions, certains auteurs parlent de « blocage bureaucratique », d'autres encore d' « aveuglement » des autorités sanitaires, voire de préservation des intérêts communs en s'opposant au commerce du sang de cordon. Leurs réponses peuvent se scinder en deux parties distinctes : les arguments en faveur du don de sang placentaire, et ceux contre cette pratique.

1.1. Un manque de moyens

1.1.1. Le frein financier

Le diagnostic de problème financier a été plutôt long à établir. Les huit premières années se sont révélées difficiles car un important déficit est apparu en raison du taux de cession de greffons faible (2%) [51]. Pourtant, les recettes réalisées à partir des 2% de cession permettent de financer les 98% du stock non cédé. L'activité du don de sang de cordon est financée par deux sources : le moyens mis à disposition par le Gouvernement, et le fruit de “l'échange“ de greffons entre les pays. Notre pays est reconnu unanimement au niveau international pour la qualité de conditionnement et de conservation de ses greffons [43].

La France, se trouve être le pays européen qui greffe le plus (1 250 greffes fin 2010), mais se situe au seizième rang mondial en termes d'unités par habitant (Annexe VI). De ce fait, notre pays est régulièrement obligé, pour combler les besoins

thérapeutiques, d'importer plus des 2/3 des greffons (77 % d'après l'Assemblée Nationale) [52].

Pour un sang de cordon qui coûte à la production française 2 000 €, on fait venir des USA le même produit pour un coût fluctuant de 10 000 à 35 000 € et de moindre qualité. Par conséquent, la France doit produire elle-même ses ressources en greffons, et nécessite des fonds pour cela.

Par ailleurs, la France est le deuxième exportateur de CS de sang de cordon. Alors que le coût d'un greffon français cédé à un patient français est de 8 000 €, la facture de ce même greffon cédé à un patient étranger est de 18 000 euros. Alors que le tarif moyen pratiqué par les banques étrangères est d'environ 23 000 euros. Dans le cadre de double greffes (2 unités), les tarifs peuvent atteindre 40 K€. Dans chaque pays, ces tarifs permettent de couvrir les frais de collecte, de préparation et conservation des greffons [53]. Nous observons alors que les moyens inhérents à l'activité sur notre territoire sont inférieurs à ceux de nos voisins.

Malgré un financement de l'ABM qui dédommage les services hospitaliers, ce coût a entraîné un déficit de 3,6 millions d'euros pris en charge par l'Assurance Maladie, qui rembourse le coût de la greffe au patient [54] [55]. Cette dépense est inévitable comme il est impossible d'être autosuffisant (Annexe VII). Il est certain que le Gouvernement ne donne pas assez de financement pour continuer les recherches, lentes et couteuses [54]. Dans cette perspective, les crédits de l'Assurance Maladie du plan cancer, d'une valeur de 2,2 millions d'euros en 2010, destinés aux banques de sang placentaire viennent d'être alloués au budget de l'ABM. Cette somme lui permettra de financer les besoins de fonctionnement de nouvelles banques. 32 maternités collectaient fin 2010 pour 9 banques. Objectifs : 60 maternités d'ici 2013 couvrant 20 % des naissances.

1.1.2. Un manque de stockage

Actuellement, 70 maternités et 12 banques travaillent ensemble à rattraper le retard français. « Le partenariat public-privé fonctionnera à travers un comité de pilotage paritaire » et aura pour but « d'offrir une solution simple à un problème complexe » d'après le Professeur Grégory Katz, directeur de la Fondation. Selon lui, la vraie raison du retard français ne sera pas la conséquence d'une pénurie de banques,

existantes mais « vides aux deux tiers », mais plutôt le nombre insuffisant de maternités préleveuses qui alimentent ces banques.

La France a pris un grand retard dans la constitution d'un stock d'USP. Les capacités de conservation des banques allogéniques privées sont nettement insuffisantes : à peine plus de 20 000 unités de sang placentaires sont conservées dans notre pays, alors que les scientifiques estiment que le nombre nécessaire pour couvrir les besoins seraient de l'ordre de 30 à 40 000 greffons (Annexe VIII). Il faut 8 USP pour 10 000 habitants pour être certain de trouver un greffon compatible pour chaque ethnique existante. Or, on n'en dispose que de 0,8 USP en France. L'un des objectifs est alors de septupler les stocks actuels, afin de tenter d'égaliser les chiffres de nos voisins espagnol, italien, américain et japonais, qui se hissent à 50 000 unités stockées, soit un ratio de 9 greffons pour 10 000 habitants. Objectif fixé par la sénatrice Marie-Thérèse Hermange. Pour atteindre ce résultat, 3 000 à 4 000 prélèvements annuels doivent être réalisés dans les années à venir.

Une autre perspective consisterait à combler nos lacunes en termes de diversité ethnique des greffons, de façon à ce que les populations maghrébine, africaine et asiatique ne soient plus sous-représentées, et que l'égalité d'accès aux soins soit restaurée à travers le don allogénique.

1.2. Une appréhension des équipes médicales

Certains pays déclarent que le recueil de sang placentaire perturbe le déroulement de l'accouchement [56]. Le CCNE, dans son avis n°74 va dans ce sens. Si l'on rend systématique le recueil, sous prétexte qu'il est nécessaire ou bénéfique, il est possible de voir un impact négatif sur le choix du lieu de naissance ainsi que sur le déroulement et les techniques d'accouchement. Ce risque est augmenté lors du don autologue, où le recueil n'est pas juste un “supplément” à la suite d'un accouchement sans complications, mais un acte prévu, attendu et d'une grande importance pour la famille. « L'accouchement se doublerait d'un acte thérapeutique pour le futur de l'enfant et ne représenterait plus seulement une mise au monde ».

L'enjeu du don ainsi que la rigueur du prélèvement quant à la quantité, l'asepsie et le moment du clampage (le prélèvement doit avoir lieu entre la naissance de l'enfant et la délivrance), sont des préoccupations qui demandent une attention particulière pendant cette pratique. Une attention alors non dirigée vers la patiente et son enfant. Selon certains, cet instant de surveillance diminuée pourrait augmenter les risques du post-partum immédiat, tels que l'hémorragie de la délivrance (accrue chez la multipare) ou une détresse néonatale [56]. Ainsi, dans de nombreux pays, la récolte du sang de cordon, mais aussi des autres produits placentaires, est communément réalisée après la délivrance, dans un local distinct de la salle d'accouchement par un personnel dédié. Ce qui ne compromet pas le temps nécessaire et primordial de l'examen du placenta par la sage-femme. Le recueil est donc distinct de l'accouchement et de la délivrance, ce qui a son importance sur un plan éthique [57].

En parallèle, certains médecins évoquent un risque accru d'hypoxie et d'ictère néonataux, secondaires à une quantité importante de sang prélevé et à un clampage précoce. Argument soutenu mais controversé par une préconisation de l'OMS du clampage tardif dans des situations de précarité, prématurité et de prévention de l'anémie, qui pourrait cependant exposer les nouveau-nés à un risque plus élevé de « polyglobulie, d'hyperbilirubinémie, d'anémie et d'autres troubles néonataux ». Dans ce climat de contradiction, l'intérêt du bébé doit rester la priorité. De la finalité du geste dépend le caractère anodin, ou plutôt médical à visée thérapeutique, risquant de détourner l'attention [58].

En extrapolant ce point de vue à l'extrême, certains craignent des indications non obstétricales de césarienne, mais uniquement dans le but d'un prélèvement assuré, dans de bonnes conditions et indépendamment du nouveau-né. Les manœuvres visant l'optimisation du volume de l'USP peuvent être employées, pour autant que la sûreté de la mère et de son nouveau-né conserve son statut de priorité absolue.

De plus, dans un paysage médical fortement marqué par les retombées juridiques de l'affaire du sang contaminé, du VIH ou encore Creutzfeld-Jakob ; les responsabilités, le surcroît de travail des sages-femmes ainsi que les contraintes sanitaires imposées pour le prélèvement peuvent être un frein à leur participation. Le contrat unissant le praticien préleveur à la banque de stockage, engage la responsabilité personnelle de celui-ci, ce qui le rend hésitant [59].

1.3. Un impact moral

1.3.1. Questionnement moral

Le choix, chargé de valeurs morales, d'accepter ou non le prélèvement de sang du cordon de leur bébé a un impact psychique sur les parents. Une sorte de pression, ainsi qu'un sentiment de vouloir agir pour le bien de la communauté, peuvent orienter le choix des parents dans une direction où ils ne se sentent pas entièrement convaincus. Les mamans ont manifesté une peur réelle lors des résultats de validation des échantillons. En effet, lors du rejet des USP au test de conformité, elles sont partagées entre sentiment d'angoisse à vie que leur bébé cache peut être une anomalie, voire même les prémisses d'une maladie future. Et le sentiment de culpabilité lors de la rechute post-greffe du malade, que ce soit son enfant ou un inconnu.

1.3.2. Questionnement éthique

Le concept de « l'enfant médicament » provoque des réactions importantes. Est-il acceptable de concevoir un enfant dans le but de prélever le sang de son cordon ? Le CCNE déclare que « concevoir l'enfant dans ce seul but n'est pas acceptable, même si l'objectif est second ». Comme la greffe de sang de cordon n'exige pas une compatibilité HLA complète, il est légitime de se demander s'il est nécessaire, pour pouvoir soigner l'enfant malade, de sélectionner parmi ses frères et sœurs lequel sera le plus compatible. La question de l'instrumentalisation physique de l'enfant ne semble pas se poser au moment de la naissance. Mais à plus long terme, l'interrogation renaît. Cependant, Eliane Gluckman déclare que la probabilité de devoir effectuer un second prélèvement est « infime » (allant de 1/1 000 à 1/200 000). En effet, « il est rare que les greffes familiales soient rejetées. Tellement rare que je ne pense pas que ce soit un vrai problème ».

Se pose aussi la question éthique et juridique du respect de la vie privée et de la confidentialité. En effet, la correspondance entre l'identité de l'enfant et son USP congelée est assurée à vie par la traçabilité dans le carnet de santé de l'enfant. Cependant, afin d'éviter les conséquences indésirables de la divulgation d'informations personnelles et médicales (notamment en cas d'infection au VIH du greffon), le respect de la vie privée et donc du secret doit être protégé.

Enfin, la mère consent pour l'enfant. Or, la question éthique de la propriété du cordon reste sans réponse [56]. Le consentement doit être recueilli pendant la grossesse car l'état psychologique des parents le jour de l'accouchement n'est pas apte à prendre une telle décision. Le risque étant que leur libre arbitre soit atteint, et que le prélèvement se fasse sans consentement explicite, voire à l'insu des parents. Ce qui constitue pour certains « un affront » à l'éthique. La mère doit pouvoir refuser la collecte du sang de son enfant [58].

1.3.3. Questionnement culturel et religieux

Contrairement aux divergences d'opinion relatives au don d'organe, la grande majorité des religions se disent en faveur du don de sang de cordon. Cependant, cela n'en fait pas une obligation imposée aux pratiquants. L'appartenance culturelle propre à chacun doit être respectée. L'avis des ethnies pratiquant des rituels de récupération du placenta et de son cordon n'a encore jamais fait partie d'une étude, nous ne savons donc pas si le prélèvement de sang placentaire engendrait une opposition.

1.4. Un manque d'information et de formation

Les patientes disposent d'une information insuffisante alors que la situation au niveau des services de greffes est dans le concret et le besoin [60]. De plus, Les médias ont souvent fait passer le succès des cellules souches adultes sur le compte des CSE en les regroupant sous le vocable de CS. Cet amalgame peut s'avérer dangereux dans la compréhension par le citoyen des enjeux éthiques dans la mesure où l'utilisation des cellules embryonnaires suppose de s'en prendre à la vie, ce qui n'est pas le cas des CS issues du sang de cordon ombilical [54].

Une étude canadienne révèle que 70 % des femmes enceintes questionnées estimaient que leurs connaissances au sujet de la mise en banque du sang de cordon ombilical étaient très faibles. Une liaison probable peut se faire avec le manque de formation des professionnels. Beaucoup d'établissement déplorent l'absence d'équipe de prélèvement des services hématologiques le week-end et la nuit, empêchant les recueils. D'autant plus qu'ils ne sont pas présents dans toutes les maternités du pays [54].

2. ALTERNATIVES DES AUTRES PAYS : LE PRIVE

Il y a actuellement dans le monde deux fois plus de dons privés que publics qui sont conservés, (450 000 contre 800 000 USP [15]) même si la probabilité qu'un sang anonyme soit utilisé est cent fois supérieure à l'utilisation de ce même sang conservé en banque privée.

La France fera un jour exception dans sa position non favorable aux banques autologues, d'après le député Meslot. Le Sénat déclare que « l'absence de banques privées de sang placentaire apparaîtra bientôt comme une exception française ». Il est clair que la demande existe, des sociétés privées présentent leurs projets aux parents. Profitant du manque criant de moyens des banques publiques, les sociétés privées se sont engouffrées dans la brèche d'un marché des plus prometteurs.

2.1. Arguments contre les banques privées

2.1.1. De fausses informations sur un intérêt non prouvé

En vu des perspectives thérapeutiques très vastes offertes par le sang de cordon, des organismes à but lucratif se sont constitués. L'argument premier dans banques privées était de conserver le sang du cordon d'un bébé dans un but autologue. C'est-à-dire afin de le lui réinjecter, s'il présente une maladie future. Ce qui reste du domaine de la greffe allogénique, et non autologue comme ces banques le prévoient ! Les professionnels utiliseront toujours des CSH allogéniques, rien que pour l'effet GvL recherché. Un enfant ne recevra pas ses propres cellules, mais plutôt une greffe d'organe recréé *in vitro* grâce à ses cellules et la technique de thérapie génique. Voici le réel argument. Nous pouvons noter que les BSP proposent un don à visée intrafamiliale, pour le cas où éventuellement quelqu'un de la famille, aurait besoin d'une greffe. Contrairement aux banques privées qui proposent à tort un don autologue.

A ce jour, l'argument n'est plus défendable, compte tenu des réalités et des possibilités. Le don dirigé n'a aucune légitimité juridique, ni d'intérêt thérapeutique,

que ce soit en hématologie ou en médecine régénérative. Il ne présente pas non plus de légitimité éthique : la probabilité que l'enfant prélevé, ou un de ses proches, ait un jour besoin de ses cellules est infime. « Lorsque l'histoire familiale présente des cas de leucémies, l'hôpital propose aux parents de conserver le sang placentaire pour un don familial dirigé, inutile donc de se tourner vers une société privée », déclare Eliane Gluckman. L'intérêt majeur du don autologue s'avère être celui des firmes privées qui font des profits financiers. Cette activité se trouve ainsi à la limite des activités prohibées par la loi ou seulement par l'éthique, comme l'utilisation commerciale des organes humains.

Il importe que les parents bénéficient d'une information précise sur la portée de la démarche qu'ils engagent. D'après de nombreux auteurs, il serait en tout état de cause indispensable d'aborder avec sincérité, d'une part l'inutilité actuelle des banques à finalité autologue ainsi que les grandes incertitudes pesant encore sur leur utilisation à long terme (sachant qu'un enfant n'a que 25 % de probabilité de compatibilité avec ses frères et sœurs).

L'acceptation de la cession des lots à des fins allogéniques en cas de besoin, en contrepartie d'une juste indemnité, et au nom de la solidarité, est une fausse opportunité. L'échange entre les BSP et banques privées est à ce jour impossible [52]. Il faudrait alors les guider, les « aiguiller » dans leur choix, sans porter atteinte à leur libre arbitre.

Diverses autorités se sont prononcées dans le même sens : l'ANSM, l'Académie nationale de médecine, le CNGOF dans un communiqué de 2009 [21], le CCNE (dans son avis n° 74), qualifiant la conservation intra-familiale comme « une mise en banque de précaution, d'une capitalisation biologique préventive, d'une assurance-vie biologique dont l'utilité effective, dans l'état actuel de la science, apparaît bien modeste », « on ne voit pas comment les cellules pourraient venir en aide à la personne dans la mesure où elles sont porteuses de la même mutation, en dehors d'une thérapie génique actuellement non opérationnelle et non envisagée ».

Pour beaucoup, il semble raisonnable d'attendre « une argumentation scientifique convaincante » pour se lancer dans une conservation de sang placentaire pour une utilisation autologue dans le cadre de la médecine réparatrice [58].

Par ailleurs, « bon nombre de traitements revendiqués pour le sang de cordon ombilical s’adressent à des maladies dégénératives apparaissant après cinquante ans, ce qui dépasse la durée de conservation initialement proposée ». Le Registre International de Greffe de CSH (IBMTR = *International Bone Marrow Transplant Registry*) rapporte qu’environ 5 % des autogreffes concernent des malades de moins de 20 ans, alors que plus de 50 % sont pratiquées chez des malades de plus de 50 ans [58].

2.1.2. Une publicité attrayante

Ce business plein d’avenir et d’arnaque touche inévitablement les célébrités dont nous ne citerons pas les noms : à l’instar de célèbres joueurs de foot du championnat anglais, de chanteurs, de patron de grande chaîne de radio et télévision, mais aussi de chefs d’Etat et personnes royales. La médiatisation de ces pratiques font office de publicité auprès du public qui, pour certains, souhaitent suivre le modèle de leur idole et se lancent dans ce commerce onéreux. C’est ainsi que près de 4 000 couples français « placent clandestinement le précieux liquide dans une banque étrangère » [61]. Les banques privées viennent faire leur propagande jusque dans les salons dédiés à la grossesse et aux bébés, mais aussi dans les hôpitaux auprès des professionnels, qui pour certains se laissent corrompre et prélèvent contre rémunération ! [62] [63].

De plus, un caractère psychologique entre en jeu, contrairement au don allogénique. Entre la possibilité de pouvoir garantir un remède futur à son enfant, et devoir débourser des frais importants, le dilemme peut être vécu très cruellement par les parents. En cas de refus, c’est un sentiment de culpabilité de n’avoir pas fait ce qu’il y a de mieux pour son enfant qui les attend. C’est pourquoi les institutions entreprennent une mise en garde quant au « marketing » des banques privées. D’autant plus que les futurs parents se trouvent dans une situation psychologique particulière et de sensibilité accrue aux arguments émotionnels, les rendant « crédules ».

2.1.3. Une activité contraire aux principes du don

Le CCNE et le Conseil d’Etat considèrent que, dans ce domaine, le principe éthique de solidarité doit inspirer les décisions et que l’exigence de service public doit être affirmée. Selon le Pr Katz, « l’argument selon lequel les banques commerciales voleraient au secours de la santé publique ne trompe que les esprits mal informés ».

Le caractère allogénique du don, l'anonymat, la gratuité et le bénévolat du don, de même que la transparence et l'éthique de la greffe, restent des principes fondamentaux du système français [64]. Or, d'après le CCNE, ces principes sont mis à mal. Le « fléchage » des échantillons à visée autologue constitue une brèche dans la logique du don du sang. La volonté de confier à des banques privées la conservation du sang placentaire peut être considérée comme relevant de la liberté de chacun et de la libre entreprise.

Cependant, il est important de rester conscient que ces banques ne pourront pas s'intégrer dans un système allogénique et anonyme, et resteront donc du domaine du commerce et de la promesse douteuse. Ce qui inquiète le CCNE. La vision excessivement utilitariste, utopiste et commerciale de la conservation autologue du sang placentaire présente un certain nombre de dangers, et met à mal l'éthique même du don.

2.1.4. De mauvaises conditions

Les acteurs chargés de la vérification des normes n'ont aucune maîtrise sur la mise en application de la sécurité sanitaire dans les banques privées, présentant d'ailleurs une sécurité sanitaire non parfaite au niveau des USP. Elles n'ont pas la rigueur d'encadrement de qualité dont disposent les banques publiques.

Ainsi, elles conservent des unités dans des conditions qui ne sont pas contrôlées et des prélèvements qui ont voyagé dans des conditions non définies. Leurs stocks sont certes très importants, et supérieurs à ceux du secteur public, mais de bien moindre qualité. Leur principe est celui d'assurer une rentabilité.

En effet, les BSP publiques ne conservent que 20 à 30% des USP prélevées, car les autres ne répondent pas aux critères de qualité. Les 70 % restant sont jetés. Une anamnèse maternelle et familiale détaillée est obligatoire. Les promesses de partenariat et d'échanges entre les banques publiques et privées, notamment à travers les banques « mixtes » naissantes, ne pourront se concrétiser que lorsque les normes seront uniformes et encadrées (Annexe IX).

2.1.5. Un vide juridique

La pertinence de ces dispositions semblait évidente au vu des compétences et vertus connues des CS du cordon ombilical, et met fin à un statut juridique inadapté à l'origine d'un double effet négatif :

- Une collecte de sang de cordon insuffisante pour satisfaire les besoins thérapeutiques des patients, contraignant la France à importer de nombreux greffons à un coût non négligeable.
- Le développement en toute illégalité de sociétés étrangères exerçant la fonction de banques privées à visée autologue et intrafamiliale, moyennant des finances importantes.

Face à cet état des lieux, les différents acteurs du débat français ont été unanimes au sujet de l'importance de cette révision, dans un triple but : apporter une meilleure réponse aux besoins des patients dans l'attente d'une greffe, organiser un export de greffons de qualité, et offrir des conditions optimales au développement de la recherche scientifique.

Malgré un encadrement juridique récent, la licéité de l'activité elle-même est source d'interrogations. Dans la majorité des pays, des normes prévoient l'exclusivité, du prélèvement et de la conservation des produits et éléments humains, aux établissements à but non lucratif. Les dérogations existent et leur autorisent la conservation. Dans certains pays comme la France et la Belgique, les réglementations sont plus précises. Elles n'autorisent que les activités requérant une haute technicité et exercées en sous-traitance d'une banque de tissus, ceci dans l'intérêt de la protection de la santé publique. Les activités des banques privées sont alors exclues de ces autorisations.

Une autre question se pose et reste en suspend : à qui appartiennent ces cellules ? Cette interrogation prend toute son importance en cas de litige entre la banque et les parents, notamment en cas de non paiement des annuités de conservation. La question reste sans réponse. Dans les pays anglo-saxons, le nouveau-né peut, à sa majorité, obtenir des droits sur son cordon cryoconservé [65].

2.1.6. Un fonctionnement qui court-circuite les réseaux

Le développement de ces banques à but lucratif pourrait nuire à celui des banques publiques de sang de cordon allogénique, et cela pour un bénéfice infime pour les familles et la société. On observe un détournement des prélèvements des BSP au profit des firmes privées, alors que leur réelle utilité se situe au sein des BSP. Il faut envisager d'autre part la situation où la banque privée possèderait des échantillons qui seraient compatibles et capables de soigner une tierce personne, mais réservés à des propriétaires qui n'en nécessiteront surement jamais, et condamnés à ne servir à personne. Le développement des banques publiques ainsi que les exigences de compatibilités inférieures aux autres greffons, ont pour objectif de rendre cette situation exceptionnelle.

2.2. Arguments des banques privées

Compte tenu des connaissances actuelles et des éventuels espoirs pour l'avenir, cette précaution reste une utopie. Or, on ne peut s'opposer à la volonté affirmée des parents qui désirent préserver toutes les chances d'une potentialité thérapeutique des cellules souches pour leur enfant dans le futur. Ceci uniquement si la condition de priorité de l'utilisation allogénique sur l'utilisation autologue est respectée. Il en est de même pour la condition de sécurité et qualité, identique à celle du secteur public.

Si l'on se penche sur les avantages, avancés par *Cryo-Save*, des banques de sang de cordon à visée autologue, on trouve tout d'abord une réalité scientifique : les familles aux antécédents lourds ou aux membres malades y verraient un espoir, voire une solution, encore au stade d'hypothèse. Ensuite économiquement parlant, le financement de ces banques n'entre pas dans le budget de l'Etat, mais dans celui des clients. Le désir de seconder et d'apporter des moyens techniques et financiers aux banques publiques n'est pas à négliger. De surcroit, certains soulèvent le fait que les opposants condamnent les banques privées qui réclament rémunération, mais il en est de même pour le « commerce » de greffons entre pays (leur exportation et importation ont un coût).

Juridiquement, non seulement aucune interdiction formelle à la conservation familiale existe comme elle fait partie des dérogations, du moment qu'elle se fait dans un organisme autorisé, mais en plus aucun texte n'impose aux parents de faire don à la

collectivité. Enfin, d'un point de vue éthique, le droit de choisir entre don familial ou collectif appartient à chacun [66].

Certains chercheurs demandent pourquoi l'idée de stocker des cellules d'un enfant afin de le sauver un jour choquerait plus que le fait de concevoir un bébé dans le but de traiter son frère ou sa sœur malade. Ces arguments sont bien sûr à résigner dans le contexte actuel et les possibilités du don de sang de cordon.

2.3. Une alternative intermédiaire

Le monopole de l'utilisation du sang placentaire confié à l'Agence de la biomédecine par le législateur peut se révéler être porté en priorité sur les greffes, au détriment de la recherche. Faire entrer en jeu un autre acteur serait-il alors judicieux ? Cette option court-circuiterait les banques privées opportunistes.

Pr Katz déclare : « Nous défendons un système public fondé sur l'égal accès aux soins, mais, compte tenu de la pauvreté des ressources, cet accès est limité ». Face à la montée en puissance de ces entreprises, certains praticiens, ainsi que la sénatrice Marie-Thérèse Hermange, ont pris position en faveur d'une certaine législation, essentiellement sous une forme mixte, sur le modèle de conservation fondé sur des dons non dédiés. Ils proposent d'engager un partenariat entre les deux types de banques afin de lever des fonds pour la recherche et la collecte. Ainsi les hôpitaux pourraient puiser dans les stocks privés en cas de nécessité. Pour cela, toutes les conditions de prélèvements et de stockage doivent être revues et uniformisées à celles des BSP. Ce qui reste une illusion pour le moment, et ce qui compromet la mise en place de banques mixtes.

Ce système hybride « permet de ne pas léser le public et de faire avancer les recherches », explique le Pr Éliane Gluckman, « si nous avions davantage de sang de cordon, nous pourrions non seulement guérir les 10 000 à 15 000 personnes en attente d'une greffe de moelle qui n'arrive pas, mais nous aurions aussi plus de moyens pour mener nos investigations dans le domaine de la médecine régénérative ». « Nous avons la technologie, mais nous n'avons pas les moyens. Il nous manque deux millions

d'euros », regrette Georges Uzan, directeur de recherche à l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif (Val-de-Marne). Pour lui, aucun doute : « Il faut absolument développer la complémentarité entre le public et le privé ».

La question serait alors : serait-il plus judicieux et éthique de confier la gestion de banques de sang autologue à un organisme public ? Ethiquement, l'intérêt des personnes et donc de la collectivité sont primordiaux. Mais ceci dans le cadre des ressources disponibles de santé. L'Etat peut-il avancer ces frais ?

Sur le plan de la solidarité et de l'efficacité, on observe une disproportion flagrante entre l'importance de l'engagement financier de l'Etat et le bénéfice que les personnes peuvent en retirer. Sur le plan moral, il serait donc peu justifiable que l'Etat engage les deniers publics dans une telle aventure. Il favoriserait ce que certains appellent « l'égoïsme individuel », au dépend des problèmes collectifs touchant des pathologies avérées. Les incertitudes sur le plan scientifique, en l'absence d'indications actuelles, ainsi que sur le plan juridique liées à l'état de non droit, ne sont cependant pas à elles seules des « motifs suffisants » pour adopter une attitude réservée à l'égard de ces banques privées.

En effet, la science est toujours incertaine, et le droit, toujours adaptable !

2.4. La fuite vers l'étranger

La situation actuelle opposée à la conservation à visée autologue dans notre pays confronte les autorités françaises à une forte concurrence internationale, ainsi qu'à une pression croissante, exercées par des sociétés privées étrangères de plus en plus nombreuses, souhaitant développer illégalement leur activité sur le territoire national [67]. La proposition de loi de Mme Hermange, qui a donné l'impulsion de la révision de la loi relative à la bioéthique, a émergé de ce constat et présente un intérêt stratégique pour permettre à la recherche française de « se maintenir au plus haut niveau, dans un contexte de forte concurrence internationale ».

De plus, comme souvent, les français ont « la crainte de voir des sociétés privées prendre le pas sur un système public » [68].

La valeur du marché mondial des CS placentaires s'élèverait approximativement à 3,34 milliards d'euros en 2010. Les projections pour l'avenir, basées sur un taux de croissance annuel de quelques 27 % dans les prochaines années, indiquent que ce chiffre atteindra 11 milliards d'euros d'ici 2015. Alors que les CS semblent être le nouvel « El Dorado » de la recherche médicale, de nombreux chercheurs s'empressent de s'engouffrer dans cette niche sans s'assurer qu'ils répondent à toutes les normes de qualité et de sécurité requises pour ces procédures. Or, en France, il n'existe à ce jour aucun établissement autorisé à exporter des cellules du sang de cordon ombilical en vue d'un usage autologue. Et d'après la loi de bioéthique, les couples qui choisissent d'exporter un prélèvement de sang placentaire à visée autologue pourraient être inquiétés pénalement, de même que les gynécologues-obstétriciens et sages-femmes pratiquant le recueil destiné à des banques privées, contre rémunération illégale.

2.5. Un réseau de firmes privées

Le recours à l'allogreffe maintient pour le monde entier la promesse d'un futur riche avec l'échange entre les banques mondiales. Le développement de banques de sang autologue principalement dans les pays riches restreint alors l'échange, ce qui promet un futur moins fructueux. Cependant, depuis 10 ans, le réseau de banques privées grandit et se fortifie chez nos voisins (Annexe X).

En Allemagne, au Danemark, aux Pays-Bas, en Pologne, au Royaume-Uni [23], au Canada, aux Etats-Unis [69], en Amérique Centrale et du Sud, au Mexique, au Vénézuéla, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Corée du Sud, en Israël et en Arabie Saoudite, en l'absence de législation, banques publiques et privées coexistent. A l'instar de *Cryo-Cell International Inc*, *ViaCell Inc*, *BioNet*, ou encore *Cryo-Save* (dont sa demande d'accréditation pour son installation à Lyon a été refusée par l'AFSSaPS [58]).

Notons les cas particuliers de l'Inde [70] et de Singapour, où les banques privées ont été créées en raison de la relative rareté des donneurs de cellules souches correspondant aux profils ethniques minoritaires à savoir le chinois, le malais et les ethnies indiennes excentrées, à l'instar de *Relicord*. Avec une grande diversité génétique

et un taux de natalité important, un incroyable potentiel de *banking* se présente dans ces pays.

Dans d'autres pays comme la Belgique, l'Espagne, et l'Italie, une législation initialement caractérisée par l'interdiction des banques privées a évolué pour les admettre tout en les encadrant, puis maintenant font marche arrière [71] [72]. Des banques privées assurant cette conservation autologue se sont donc développées, puis se sont vues mises à mal par la révision de 2009.

Un autre modèle est adapté par ces trois pays et par la Suisse [15] [73] : à côté des banques totalement privées apparaissent des banques mixtes ou solidaires (*hybrid banking*), à la fois publiques et privées, qui proposent de conserver le sang placentaire en deux échantillons (uniquement si la quantité de sang recueilli est suffisante pour séparer l'échantillon en deux aliquotes), l'un destiné à un usage personnel et l'autre accessible à tout demandeur.

La priorité est donnée à l'intérêt général : les banques privées ne peuvent pas avoir de but lucratif et, en cas de besoin, elles ont l'obligation de céder au réseau public les unités qu'elles stockent, ce réseau public étant d'ailleurs l'un des plus importants d'Europe (30 000 USP). Ce modèle semble très prometteur mais son efficience reste encore à démontrer. A l'instar de la *Virgin Health*, première banque mixte au monde, qui pratique le « *split banking* », avec 20 % de volume du greffon pour l'usage autologue et 80 % à l'usage allogénique.

L'Afrique reste un continent isolé dans ce contexte de solidarité. En effet, il n'existe actuellement aucune banque de sang de cordon, qu'elle soit publique ou privée. Le registre de donneurs de moelle osseuse d'Afrique du Sud recense plus de 60 000 donneurs potentiels. Le projet de création de trois BSP a pour but de subvenir à ce manque. De plus, grâce aux registres internationaux, les phénotypes HLA de plus de onze millions de donneurs, ainsi qu'environ 300 000 USP phénotypiquement différentes, sont enregistrés à travers le monde. Le problème de ce continent réside dans son taux, le plus élevé au monde, de prévalence du VIH. Les protocoles de dépistages des USP doivent donc être extrêmement rigoureux.

3. UNE IMPORTANTE MOBILISATION FRANCAISE

3.1. De la part des professionnels

Les professionnels de la santé acceptent de développer l'information aux patientes. « Les professionnels de la naissance disent oui aux banques publiques et solidaires et sont déjà activement impliqués dans ces actions, dans le cadre de leur mission d'information complète, [impartiale] et honnête aux familles », a rappelé le Pr Jacques Lansac, président du *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*. « Quand tous les parents seront informés, la congélation du sang de cordon deviendra aussi courante qu'une vaccination » [22]. Cette transmission d'information s'appelle « le *counseling* » chez les anglo-saxons. Le consentement n'est véritable et réel que s'il est précédé d'une information de la personne concernée, ce qui suppose du temps et des circonstances adéquates. Il convient de s'assurer de sa bonne compréhension sur les conséquences du prélèvement.

Une formation spécifique des sages-femmes diminue le risque de contamination des USP : « En partenariat avec la Fondation générale de santé et l'ABM, l'EFS a assuré en 2009 plusieurs journées de formation auprès des sages-femmes et des gynécologues obstétriciens » [74] (Annexe XI). La possibilité de se former à l'hôpital Robert Debré à Paris pendant deux jours et demi existe, afin d'effectuer cinq prélèvements encadrés par des sages-femmes accréditées « préleveuses » [75].

Lors de l'ouverture des nouvelles banques de sang placentaire, on a observé les demandes de candidatures de presque toutes les maternités environnantes, même si cela implique de former l'ensemble de l'équipe, voire de dédier à cette activité une sage-femme « référente » à temps plein [43]. Une formation adéquate quant aux interventions normalisées de prélèvement optimise le volume de ce dernier, diminue le taux d'invalidation de l'échantillon attribuable à des problèmes d'étiquetage, de contamination bactérienne et de coagulation.

De plus, « les sages-femmes sont apparues d'emblée comme étant les personnes ressources indispensables à l'optimisation de la collecte », d'après Claire Boileau. « Leur adhésion à cette nouvelle activité se révèle primordiale », vu leur rôle d'« agents de la motivation des parturientes ». Leurs compétences techniques, la polyvalence de leurs fonctions, leur savoir-faire, leur implication grandissante pour beaucoup d'entre elles les qualifient comme actrices principales [76]. Outre la formation sur le geste technique en lui-même, les sages-femmes sont formées à la préparation du dossier, donc la recherche de contre-indications aux dons telles que des anomalies génétiques, un contexte infectieux, un travail long, ou encore un bébé hypotrophe. En suites de couches, la sage-femme rappelle à la femme l'importance de se présenter à la consultation post-natale où s'effectuera la sécurisation du don et de la fin du processus pour la donneuse. Une sage-femme référente est désignée par maternité, afin d'assurer l'information à un maximum de couple, d'organiser les prélèvements, leur traçabilité et leur envoi à la BSP dans les délais requis. Dans certaines maternités comme à Annemasse, une sage-femme formée est entièrement dédiée à l'activité de prélèvement.

Ce partenariat s'engage également à financer les équipements nécessaires et à assurer la formation de 500 obstétriciens, sages-femmes et infirmières. De cette formation va naître une coopération nouvelle entre ces différents acteurs, ce qui entraînera une nouvelle définition de leur champ de compétences. Claire Boileau, dans son *Journal des anthropologues*, parle de participation « à un projet thérapeutique dont le bénéfice ne retentira pas nécessairement sur la spécialité médicale qu'ils représentent » [76].

3.2. De la part des patientes

Les patientes sont en grande majorité partantes. Dans le cadre d'un sondage mené auprès des Canadiennes enceintes, 86 % répondaient qu'elles s'adresseraient à une banque publique pour la conservation du sang de cordon ombilical, contre 14 % en faveur des banques privées.

La prolifération des messages d'invitation au don prolifèrent : gamètes pour les couples stériles, surplus de lait maternel pour les enfants prématurés, collecte de

vêtements pour les bébés de familles démunies... Le thème de la solidarité se décline sous de multiples formes mais cible toujours l'envie de perpétuation et de transmission de vie, mais surtout d'humanité que chaque femme a en elle. Pour les femmes qui privilégieraient le don public, l'altruisme du don allogénique et les frais trop importants associés à la conservation privée faisaient partie des motifs de leur décision. En ce qui concerne les utilisations potentielles du don de sang de cordon, 67 % des femmes consentiraient à la conservation à des fins de recherche, 39 % aux fins de thérapie génique, et 33 % aux fins de recherche sur la fabrication des médicaments.

Une étude suisse, interrogeant les femmes six mois après leur don public du sang placentaire, précise que 96,1 % d'entre elles seraient disposées à procéder à nouveau à ce don. La totalité de répondantes a indiqué être certaine que leur décision de recourir au don était tout à fait éthique. Il faut reconnaître que l'idée a tout pour séduire mamans et équipes soignantes : la naissance peut désormais sauver une vie [43].

3.3. De la part de la religion

Un enjeu de solidarité humaine et chrétienne : la religion est favorable à cette pratique. Lors d'un discours à Rome à l'intention des membres de l'Académie pontificale pour la vie, le Pape Benoit XVI a encouragé les institutions à promouvoir le don de sang de cordon dans un esprit de solidarité authentique et de recherches valides éthiquement. L'utilisation des CS placentaires « reflète éminemment ces valeurs visant à la promotion du bien commun ». Dans cette logique, le Pape s'est montré défavorable au don à usage strictement personnel qu'il déclare « dépourvu d'une réelle supériorité scientifique par rapport au don [allogénique] » mais également affaiblissant « l'esprit de solidarité authentique ». Il définit ce don de « cadeau de vie » [15] [43]. De nombreuses autres religions suivent cette idée.

3.4. Dans les études

Les CSH trouvent une autre utilisation dans des essais de médicaments. L'industrie biopharmaceutique les utilise pour le criblage à haut débit de médicaments candidats pour les entreprises pharmaceutiques qui testent l'impact de leurs

médicaments sur le foie, sans avoir recours à l'animal de laboratoire. La reconstitution en laboratoire de cellules de foie permet de tester *in vitro* les effets d'un médicament sur des échantillons de population de tous les pays. Ces cellules pourraient également être utilisées dans le cadre de dialyse hépatique.

3.5. Dans l'avenir

Les CSH ont un avenir plus prometteur que les CSE [54]. Il est techniquement très difficile de produire des lignées de CSE afin de couvrir les besoins de tous les types de tissus de la population mondiale. Il faut, en moyenne, vingt à trente embryons pour pouvoir produire une lignée. Alors que les CS du cordon sont disponibles pour tous les types de populations mondiales et ont déjà fait leurs preuves dans plusieurs domaines depuis plus de vingt ans. De plus, les CSE connaissent des mutations et instabilités génétiques qui pourraient provoquer des cancers et rejet.

Le Prix Nobel de médecine du 8 octobre 2012 fut attribué aux généticiens inventeurs des « CS à volonté » en 1962 : cette découverte de ce qu'on appelle le « sérum de jouvence », « le Graal de la biologie moderne » ou encore « la machine à remonter le temps », à l'origine des applications sur les CS placentaires, occasionne un immense impact scientifique, mais se trouve être également pourvoyeur de vifs débats de bioéthique [7].

Les potentialités, en matière de recherche, des CS mésenchymateuses collectées en grand nombre dans la gelée de Wharton sont aujourd’hui attestées par de nombreux travaux scientifiques chinois, et potentialisent la prolifération des CS [15]. La création de biothèques voire de biobanques de CS mésenchymateuses, à des fins de recherche fondamentale et appliquée, est une perspective crédible sinon opportune [77]. Des résultats encourageants ont été obtenus en urologie, notamment sur l'injection périurétrale de CS dans le traitement de l'incontinence d'effort.

Les CS adultes pluripotentes induites (IPS pour Induced pluripotent stem cells) ont également été étudiées. Une méthode non clonale permet aux cellules adultes différenciées (dermiques) de retourner au stade de n'importe quel type de CS

embryonnaires pluripotentes, sans recours à la création ou la destruction d'embryon humain. Cette technique a également été utilisée pour rajeunir des cellules de centenaires, et montrer que le processus du vieillissement était réversible. Certains chercheurs considèrent que l'application de la technologie IPS sur les cellules souches de sang de cordon représente une voie pragmatique pour répondre efficacement aux défis cliniques, éthiques et médico-économiques de la médecine régénérative. Il serait théoriquement possible de produire tout type de tissus de l'organisme. A l'instar des valvules prothétiques produites, de l'épiderme et de l'os pour les victimes d'irradiation. Les travaux anglais ont réussi à reproduire un mini foie *in vitro* [14]. Des options thérapeutiques sont également examinées dans la régénération de cellules pancréatiques produisant l'insuline [15]. La possibilité de recréer des cellules neuronales place de grands espoirs dans l'utilisation de CS du sang de cordon dans des maladies neurodégénératives et post-traumatiques du système nerveux central (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire...). Il s'agit d'un véritable saut conceptuel qui nous force à reconsidérer nos dogmes en différentiation cellulaire et à explorer désormais l'extraordinaire champ de la plasticité cellulaire [75].

L'équipe française de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul ont récemment accompli le magnifique succès de corriger une maladie cérébrale grâce à une manipulation des cellules de la moelle osseuse du patient [76]. Tandis que le Professeur Douay et son équipe sont parvenus à fabriquer des globules rouges humains à partir de CS et à les transfuser à un patient, ce qui est une première mondiale [78].

Des cellules souches ont été identifiées dans les trompes utérines. Mais aussi dans le sang des règles. De nouvelles stratégies s'intéressent à l'injection de cellules souches non plus en intraveineux, mais directement dans la moelle osseuse [15]. La greffe de membrane amniotique peut remplacer celle de la cornée. [79]. Les banques privées ont comme objectif de transformer en gélules le placenta conservé à titre privé, afin que les donneuses puissent les ingérer, contre rémunération [80] [81] [82].

En terme de proximité, rappelons que l'Unité de thérapie cellulaire et de banques de tissus (UTCT) du CHU de Brabois a commencé son activité de CS placentaires en novembre 2012. Son activité ne se limite pas aux deux maternités de Nancy, puisqu'elle délivre des produits cellulaires dans toute la Lorraine, l'Alsace et la Champagne.

Conclusion

Malgré le fait que les CSH soient pourvoyeuses de grands espoirs thérapeutiques, des chercheurs français dénoncent des obstacles idéologiques et financiers dans notre pays, qui se dissipent progressivement. Les CS placentaires relèvent autant du régime de la greffe, de la transfusion et du médicament, lesquels répondent d'institutions et de législations constituées historiquement de manière indépendante les unes des autres. Les représentations du corps subissent de profondes mutations puisque celui-ci acquiert le double statut de destinataire et fournisseur du soin. Le nouveau statut de tissu humain du cordon et ses cellules bouleverse nos pratiques. La collecte, la définition des rôles, des champs de compétences et des responsabilités imparties, ainsi que l'expertise professionnelle diffèrent et posent des problèmes.

Les financements apportés lors du Plan cancer de 2010 ont aidé à l'ouverture de nouvelles banques publiques (12 à ce jour), ainsi qu'au lancement de nouvelles maternités collectrices, atteignant un total de 70. Espérons que ce progrès résulte d'une prise de conscience des autorités avec des engagements à la clef et non d'un « effet de mode ».

A la question de la légitimité des banques privées de sang de cordon proposant le don autologue, l'immense majorité répond non. Les autogreffes de sang placentaire montrent des indications rarissimes voire nulles, donc suffisamment exceptionnelles pour effacer le bien fondé de biobanques créées à ce seul effet. Leur caractère privé à but lucratif les incite trop souvent à des publicités non fondées sur des faits scientifiques non avérés et, souvent mensongères. La solidarité de ce don philanthropique est la seule réponse aux impératifs de compatibilité pour une grande diversité de phénotypes et une demande élevée. Les CS, qualifiées de « poussière d'or génétique », ne peuvent être traitées comme une sorte de marchandise ou une entreprise en expansion, destinées uniquement à quelques privilégiés.

Les clés de notre progrès se situent dans les actions d'informer les femmes enceintes au don des produits du cordon et du placenta et d'augmenter le nombre d'établissements agréés pour ces dons. Mais aussi de se donner les moyens humains et financiers à travers des formations du personnel médical, ainsi que de se mettre aux normes internationales. Les sages-femmes, premier acteur dans cette pratique, détiennent alors un rôle primordial dans l'information et la réalisation du don de sang placentaire.

Nous devons dès maintenant prendre conscience qu'il est important de constituer des stocks de CSH afin de garantir le plus de chance possible aux générations futures.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OLIVIER E.N, BOUHASSIRA E.E, Principaux enjeux de la production de cellules hématopoïétiques à partir de cellules souches embryonnaires humaines, *Hématologie*, 2007, volume 13, pages 153-164.
- [2] Bradley, T.R. & Metcalf, D. (1966). Hématopoïèse, cellules souches et précurseurs hématopoïétiques (The growth of mouse bone marrow cells *in vitro*). *Aust J Exp Biology Medical Sciences*, volume 44, pages 287-299. [En ligne]. Disponible sur www.adhet.org/pages/.../6_HEMATOPOIESE.doc. [Consulté le 15/09/11].
- [3] SERGENT Daniel, LESEGRETAIN Claire, La grande diversité des cellules souches de sang de cordon ombilical. *La Croix*, 30/11/2010.
- [4] Cours d'embryologie du Professeur FOLIGUET, PCEM1, 2008.
- [5] Les leucémies. La ligue contre le cancer. 2009. [En ligne]. Disponible sur www.ligue-cancer.net. [Consulté le 15/04/12].
- [6] GRAFF Emilie, *Une naissance pour une renaissance ou le don de sang de cordon en Belgique*. Mémoire de sage-femme. Nancy. 2004.
- [7] BENKIMOUN Paul, Le Nobel de médecine consacre les inventeurs des cellules souches à volonté. *Le Monde*, paru le 09/10/12 dans la rubrique planète.
- [8] Dossier de presse 2008 de l'EFS, Sang de cordon en France : 20 ans après la première greffe, quel état des lieux ? 10 avril 2008. [En ligne]. Disponible sur <http://www.etablissement-français-du-sang.fr>. [Consulté le 15 septembre 2011].
- [9] BERTRAND-MIRKOVIC Aude, Les cellules souches du cordon ombilical, [en ligne] Rapport de stage de docteur en droit privé, Université Paris II, Université de Montréal, 2002, n°145.

- [10] WAGNER Anna, Don de cellules souches du cordon ombilical : point de la situation, Forum Med Suisse, 2011, n°11, pages 676-679.
- [11] J.P. LAPORTE Jean-Philippe, GORIN Norbert-Claude, Cord blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 1996, volume 335, n°3, pages 167 à 170. [En ligne]. Disponible sur www.nejm.org. [Consulté le 16/12/11].
- [12] La Générale de santé, Dossier de presse de l'activité de don de sang de cordon, 17 décembre, [En ligne]. Disponible sur www.generale-de-sante.fr. [Consulté le 26/12/12].
- [13] MOALIC Virginie, FEREC Claude, La greffe de sang de cordon, revue mt, 2005, vol.11, n°1.
- [14] ANTHONY-ARMSON Bryan, Mise en banque du sang de cordon ombilical : implications pour les fournisseurs de soins périnatals, Directives clinique de la SOG, mars 2005, n°156.
- [15] WAGNER Anna, Don de cellules souches du cordon ombilical : point de la situation, Forum Med Suisse, 2011, n°11, pages 676-680.
- [16] Rapport de l'ANEMF : étudiants en médecine, Quelles solutions face au manque de donneurs ? [En ligne]. Disponible sur www.anemf.org. [Consulté le 25/01/12].
- [17] The clinical use of blood. World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Geneva. [En ligne]. Disponible sur <http://www.who.int>. [Consulté le 27/07/11].
- [18] PETRINI Carlo, umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues. *Blood Transfus*, 2010, n°8, pages 139 à 148.

[19] I. DE LAMINNE, Les cellules souches de sang de cordon ombilical. Dossier de l’Institut Européen de Bioéthique, Mai 2007. N°9.

[20] Directive 2004/23/CE, Parlement Européen et du conseil, paru dans Journal officiel de l’Union européenne le 7/04/04. [En ligne] Disponible sur <http://www.senat.fr>. [Consulté le 29/10/11].

[21] Directive 2010/45/UE, Parlement Européen et du Conseil, paru dans Journal officiel de l’Union européenne le 7/07/10. [En ligne] Disponible sur www.legifrance.gouv.fr. [Consulté le 29/10/11].

[22] Agence de biomédecine, dossier : sang placentaire : clarifions ! *BiomédecineMag*, avril 2010.

[23] MEIJER Ingeborg, KNIGHT Madelaine, Cord blood banking in the UK, an international comparison of policy and practice. Technopolis group, 2009. [En ligne]. Disponible sur <http://www.technopolis-group.com>. [Consulté le 02/02/11].

[24] Eurocord-ed policy document on cord blood banking in Europe, Eurocord-ed. [En ligne]. Disponible sur <http://www.eurocord-ed.org>. [Consulté le 20/03/12].

[25] Rapport annuel 2010 de L’Agence de Biomédecine, Le sang placentaire. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. pages 45-48. [En ligne]. Disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr>. [Consulté le 26/12/11].

[26] PETRINI Carlo, A comparative analysis of the opinions from European national and international ethics committees regarding the collection, storage and use of umbilical cord blood, *Blood Transfus*, 2012, n°10, pages 279 à 289.

[27] RUTTER Rebecca, *Cells4life*, 2009.

[28] Dossier de presse du Colloque international : le sang, enjeux anthropologiques, éthiques, juridiques et politiques. Octobre 2011.

- [29] BHARUCHA C, ELLIOTT S, The Belfast Cord Blood Bank, *The Ulster Medical Journal*, volume 66, n°1, pages 9-12, mai 1997.
- [30] Main hospitals veto lifesaving cord-blood bank, *Independent*, septembre 2007.
- [31] PETRINI Carlo, European regulations on cord blood banking : an overview, *Blood Transfus.*
- [32] Opinion on umbilical cord blood banks, Belgian Advisory Committee on *Bioethics*, n°42, avril 2007.
- [33] BERTRAND-MIRKOVIC Aude, La licéité du prélèvement du sang de cordon ombilical à la naissance en droit québécois, *Bioéthique*, pages 496-503.
- [34] GASSAS Adam, Cord stem-cells transplantation in Ontario : do we need public bank ? *Division of hematology/Oncology/Blood and Marrow Transplantation*, Toronto.
- [35] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Umbilical cord blood banking, Scientific Advisory Committee Opinion, paper 2, 2006.
- [36] Fondation Générale de santé, Communiqué de presse de la signature du partenariat avec l'EFS, du 17/11/08.
- [37] Fondation Générale de santé, Dossier de presse de l'Inauguration de l'activité de don de sang de cordon du 17/12/08.
- [38] Santé publique : le sang de cordon ombilical n'est plus un déchet opératoire. *Recueil Dalloz*. 22 septembre 2011. N° 32/7481e, pages 2193 à 2264.
- [39] RAOULT Didier, Collecte de sang de cordon : une proposition de loi sème le trouble. *Le Point*, 16/12/11. [En ligne] Disponible sur Le Point.fr. [Consulté le 25/01/12].

- [40] GAUMONT-PRAT Hélène, Quel encadrement juridique pour les cellules de sang de cordon et de sang placentaire ? Communication en ligne. 2011.
- [41] REPPEL Loïc, Cellules souches et nouvelle loi de bioéthique française, *Hématologie*, 2012, volume 18, n°3.
- [42] Proposition de loi n°306 du Sénat, tendant à promouvoir et organiser la collecte, la conservation et la recherche relative au cordon ombilical. 16/02/10.
- [43] ARDUIN Pierre-Olivier, Un nouveau statut juridique pour le sang de cordon. *Liberté Politique*. 04/03/11.
- [44] S.H. La Fondation Générale de santé s'allie avec l'AP-HP. Le quotidien du médecin. 02/12/10.
- [45] CE.D. Une alliance public-privé dans la collecte de sang de cordon. *Les Echos*. 16/12/10.
- [46] P.B. Les banques privées, une brèche face au principe de « non-patrimonialité du corps humain », *La Croix*, 05/01/10.
- [47] CACHERAT Marie-Noëlle, Deux maternités habilitées, *Le dauphiné*. 02/11/10.
- [48] Fondation Générale de santé, Communiqué de presse de l'Inauguration de l'activité de don de sang de cordon dans la Grande cause nationale. 17/12/09
- [49] L. ARCHIMEDE, Partenariats public-privé pour le sang de cordon, vingt maternités supplémentaires. *Le Quotidien du médecin*. 2008, page 11.
- [50] GRZYBOWSKI Laurent, Sang de cordon : l'étrange omerta. *La vie*. n° 3227 pages 30-35.

[51] Prada-Bordenave Emmanuelle. Sang de cordon, une mise au point de l'ABM. *Le Quotidien du médecin*. 22/01/2010. N° 8692. Page 11. [En ligne] Disponible sur www.quotimed.com. [Consulté le 22/12/11].

[52] La révision des lois de bioéthique, Conseil d'Etat. La Documentation française. 09/04/09.

[53] Rapport de l'EFS : Inauguration Banque de sang placentaire – Rennes 23 novembre 2010.

[54] I. DE LAMINNE, Les cellules souches de sang de cordon ombilical. Dossier de l'Institut Européen de Bioéthique, Mai 2007. N°9

[55] ARCHIMEDE Lydia, BIENVAULT Pierre. France : rattraper le retard dans la collecte de sang de cordon. *Le Quotidien du Médecin*. 05/11/08 - *La Croix*. 05/11/08.

[56] BRAUDE P, Umbilical cord blood banking, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, juin 2006. [En ligne]. Disponible sur <http://www.rcog.org.uk>. [Consulté le 15 septembre 2011].

[57] Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique. CCNE, avis n°117.

[58] Avis n°74 du 22/04/02 du Comité consultatif national d'Ethique, relatif aux banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche.

[59] BOILEAU Claire, Controverses institutionnelles et sociales autour du sang placentaire recueilli à des fins thérapeutiques, *Journal des anthropologues*. 2002, pages 88-89.

[60] CAEN Jacques, Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, Les cellules souches du cordon et du placenta : de la recherche aux applications thérapeutiques. Bull. Acad.Natle Méd, 2010, tome 194, n°1, pages 141-152.

[61] MARMOUYET F. Cordon ombilical : un business plein d'avenir et d'arnaques, Rue 89 à la une, 26 septembre 2010. [En ligne]. Disponible sur <http://www.rue89.com>. [Consulté le 15/02/11].

[62] MANUS Jean-Marie, Banques privées de sang de cordon : appel à la vigilance de l'Agence de biomédecine. RFL - Revue francophone des laboratoires, Vol 40, n°422. mai 2010. pages 10-11.

[63] LANSAC Jacques, Communiqué sur la vigilance sur les banques de sang de cordon : gare aux propositions privées et commerciales. GNOF. Mai 2009.

[64] Agence de Biomédecine, Document destiné aux professionnels de santé, Le don se sang placentaire, une source irremplaçable de cellules souches pour la greffe allogénique. 2009. [En ligne]. Disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr>. [Consulté le 2 décembre 2011].

[65] MOALIC V., FEREC C., La greffe avec sang de cordon, *Médecine thérapeutique*, janvier-février 2005, volume 11, n°1, pages 18-22.

[66] Banque privées de cellules souches en France, Cryo-Save. 06/04/11.

[67] Fondation Générale de santé, Communiqué de presse : inauguration du partenariat thérapeutique et scientifique autour des cellules souches du cordon ombilical. 30/11/10.

[68] Droit-medical.com, Sang du cordon : vers une évolution de la législation ? [En ligne]. Mars 2010. Disponible sur <http://www.droit-medical.com>. [Consulté le 16/05/11].

[69] REBULLA Paolo, Cord blood transplant outcomes and banking policies.

[70] McKENNA David, SHETH Jayesh, Umbilical cord blood: Current status & promise for the future. 15/04/10.

[71] LIZIN Anne-Marie, Opinion n°42, on umbilical cord blood banks. Belgian Advisory Committee on Bioethics. 16/04/2007.

[72] SALVI Maurizio, Ethically Speaking, The European Commission. Janvier 2008.

[73] HALLER U., Don de sang de cordon : don non dirigé, don familial (dirigé) et don à but de transplantation autologue, *Société suisse de gynécologie & obstétrique*. [En ligne] 2002. Disponible sur <http://www.sggg.ch>. [Consulté le 3 décembre 2011].

[74] Rapport d'activité 2009 de l'EFS, l'EFS, présent dans les activités porteuses d'avenir, Thérapies cellulaires et tissulaires : EFS, producteur de produits innovants. Page 66 à 74. [En ligne] Disponible sur <http://www.don-du-sang.net>. [Consulté le 15 septembre 2011].

[75] AFSSaPS, Compte rendu de la Commission nationale de biovigilance, 3 février 2011. Pages 4-6. [En ligne]. Disponible sur <http://www.afssaps.fr>. [Consulté le 7 octobre 2011].

[76] BOILEAU Claire, Controverses institutionnelles et sociales autour du sang placentaire recueilli à des fins thérapeutiques, *Journal des anthropologues*.2002, pages 88-89.

[77] CAEN Jacques, Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, Les cellules souches du cordon et du placenta : de la recherche aux applications thérapeutiques. Bull. Acad.Natle Méd, 2010, tome 194, n°1, pages 141-152.

[78] C. GASCARD, F. BOULANGER, A. LAMBILLOTTE, S. DEPRET, Recueil de sang placentaire en vue d'une greffe intrafamiliale de cellules souches : l'expérience continue d'une maternité de niveau III. La Presse Médicale, 2008, tome 37, n°12.

[79] Rapport d'activité 2009 de l'EFS, l'EFS, présent dans les activités porteuses d'avenir, Thérapies cellulaires et tissulaires : EFS, producteur de produits innovants. Page 66 à 74. [En ligne]. Disponible sur <http://www.don-du-sang.net>. [Consulté le 15 septembre 2011].

[80] Circulaire n°DGS/PP4/2012/328 du 31/08/12, relative aux conditions d'utilisation du placenta, du cordon ombilical et des cellules qui les constituent. Ministre des affaires sociales et de la santé.

[81] Catherine Coste. L'hôpital qui guérit la leucémie d'Etienne. 07/05/2010. [En ligne] Disponible sur www.nereja.free.fr. [Consulté le 26/06/12].

[82] Questionnement éthique sur l'utilisation du sang de cordon et du placenta. Carène PONTE. *Vocation Sage-Femme*. N°99. Novembre-décembre 2012.

TABLE DES MATIERES

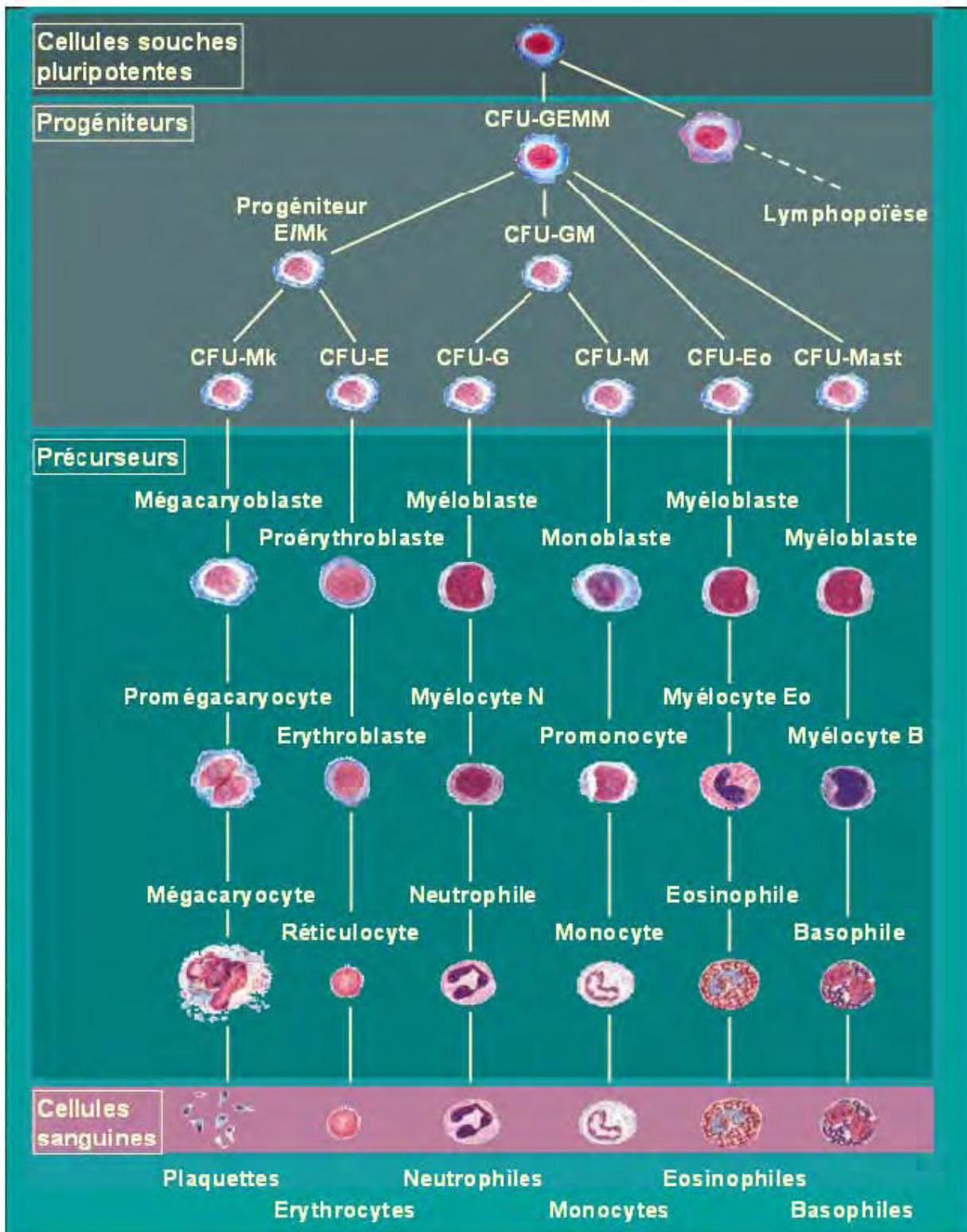
REMERCIEMENTS	3
Sommaire	4
Préface.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
Introduction.....	8
1. Un peu d'hématologie	10
1.1. L'hématopoïèse	10
1.1.1. Définition	10
1.1.2. Les étapes de l'hématopoïèse.....	11
1.1.3. Les différentes lignées de cellules.....	12
1.2. L'hématopoïèse <i>in utero</i>	13
1.2.1. La phase pré-hépatique	13
1.2.2. La phase hépato-splénique	13
1.2.3. La phase lympho-médullaire.....	14
2. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques	15
2.1. Les différentes greffes.....	16
2.1.1. Les greffes allogéniques.....	16
2.1.2. Les greffes autologues.....	17
2.2. Les indications	17
2.2.1. En remplacement d'une fonction gravement déficiente touchant une ou plusieurs lignées sanguines :	17
2.2.2. En greffe secondaire à une chimiothérapie ou radiothérapie.....	17
2.3. Le système HLA	18
2.4. Les effets secondaires des greffes	19
3. Le sang de cordon ombilical	21
3.1. Un peu d'histoire.....	21
3.2. Les propriétés du sang de cordon.....	24
3.2.1. Les avantages	24
Excellent capacités prolifératives	24
Une immaturité immunologique	24
Un nombre de donneurs potentiellement élevé	25
Un moindre risque.....	25
Un risque de transmissions virale et bactérienne minime.....	25
Une facilité de recueil	26
Une rapidité d'utilisation.....	26
Un respect de l'éthique.....	26
3.2.2. Les inconvénients	26
Un nombre limité de cellules récoltées	27
La présence de cellules maternelles	27
Une reconstitution hématopoïétique lente.....	27
Le temps de régénération des plaquettes et des neutrophiles est allongé	27
L'éventuelle perte de l'effet anti-leucémique	28

Une précocité du don	28
Peu de recul	28
3.3. Les espoirs.....	29
3.3.1. In vitro.....	29
3.3.2. Thérapie génique.....	29
1. Une base commune	31
1.1. Intérêt de la mondialisation.....	31
1.2. Plusieurs niveaux de juridiction.....	32
1.2.1. Mondial	32
1.2.2. Européen :	32
1.3. Plusieurs niveaux de registres.....	34
1.3.1. Netcord.....	34
1.3.2. Eurocord.....	35
1.3.3. Banques privées	35
2. Des retranscriptions qui diffèrent	36
2.1. Europe	36
2.1.1. Pays européens où la conservation à usage autologue est autorisée	36
2.1.2. Pays européens où la conservation à usage autologue est interdite.....	39
2.2. Outre-Atlantique	40
3. L'encadrement juridique français.....	41
3.1. Les réglementations françaises	41
3.1.1. Un changement de statut enfin obtenu	41
3.1.2. Un rappel des principes du don	42
3.1.3. L'autorisation des établissements	43
3.1.4. Les condamnations.....	43
3.2. Les organisations partenaires	43
3.2.1. L'Agence de la Biomédecine	43
3.2.2. Le Réseau français de sang placentaire.....	44
3.2.3. EFS et CHU	44
3.2.4. La Fondation Générale de Santé	45
1. Les raisons du frein français	47
1.1. Un manque de moyens	47
1.1.1. Le frein financier.....	47
1.1.2. Un manque de stockage	48
1.2. Une appréhension des équipes médicales	49
1.3. Un impact moral.....	51
1.3.1. Questionnement moral	51
1.3.2. Questionnement éthique	51
1.3.3. Questionnement culturel et religieux	52
1.4. Un manque d'information et de formation.....	52
2. Alternatives des autres pays : le privé.....	53
2.1. Arguments contre les banques privées	53
2.1.1. De fausses informations sur un intérêt non prouvé	53
2.1.2. Une publicité attrayante	55
2.1.3. Une activité contraire aux principes du don.....	55
2.1.4. De mauvaises conditions.....	56
2.1.5. Un vide juridique.....	57
2.1.6. Un fonctionnement qui court-circuite les réseaux	58

2.2.	Arguments en faveur des banques privées	58
2.3.	Une alternative intermédiaire	59
2.4.	La fuite vers l'étranger	60
2.5.	Un réseau de firmes privées	61
3.	Une importante mobilisation française.....	63
3.1.	De la part des professionnels.....	63
3.2.	De la part des patientes	64
3.3.	De la part de la religion	65
3.4.	Dans les études	65
3.5.	Dans l'avenir	66
Conclusion.....	68	
Bibliographie	69	
TABLE DES MATIERES	78	
Annexe I : Schéma de la différenciation des cellules souches	I	
Annexe II : Evolution de la localisation de l'hématopoïèse	II	
Annexe III : Tableau comparatif des différentes sources de CSH	III	
Annexe IV : Liste par région et département des maternités partenaires des banques de sang de cordon au 02 décembre 2011	IV	
Annexe V : Carte française du RFSP avril 2011.	VII	
Annexe VI : Classement des pays selon leurs stocks d'USP	VIII	
Annexe VII : Activités de mise en banque et de greffe en France en 2008.....	IX	
Annexe VIII : Schéma de l'évolution du stockage d'USP du RFSP de 1999 à 2012....	X	
Annexe IX : Graphique relatif des USP validées par rapport aux USP prélevées	XI	
Annexe X : Listes des banques privées mondiales.....	XII	
Annexe XI : Prélèvement / don et greffe de sang placentaire à visée allogénique : formation de formateurs	XIII	

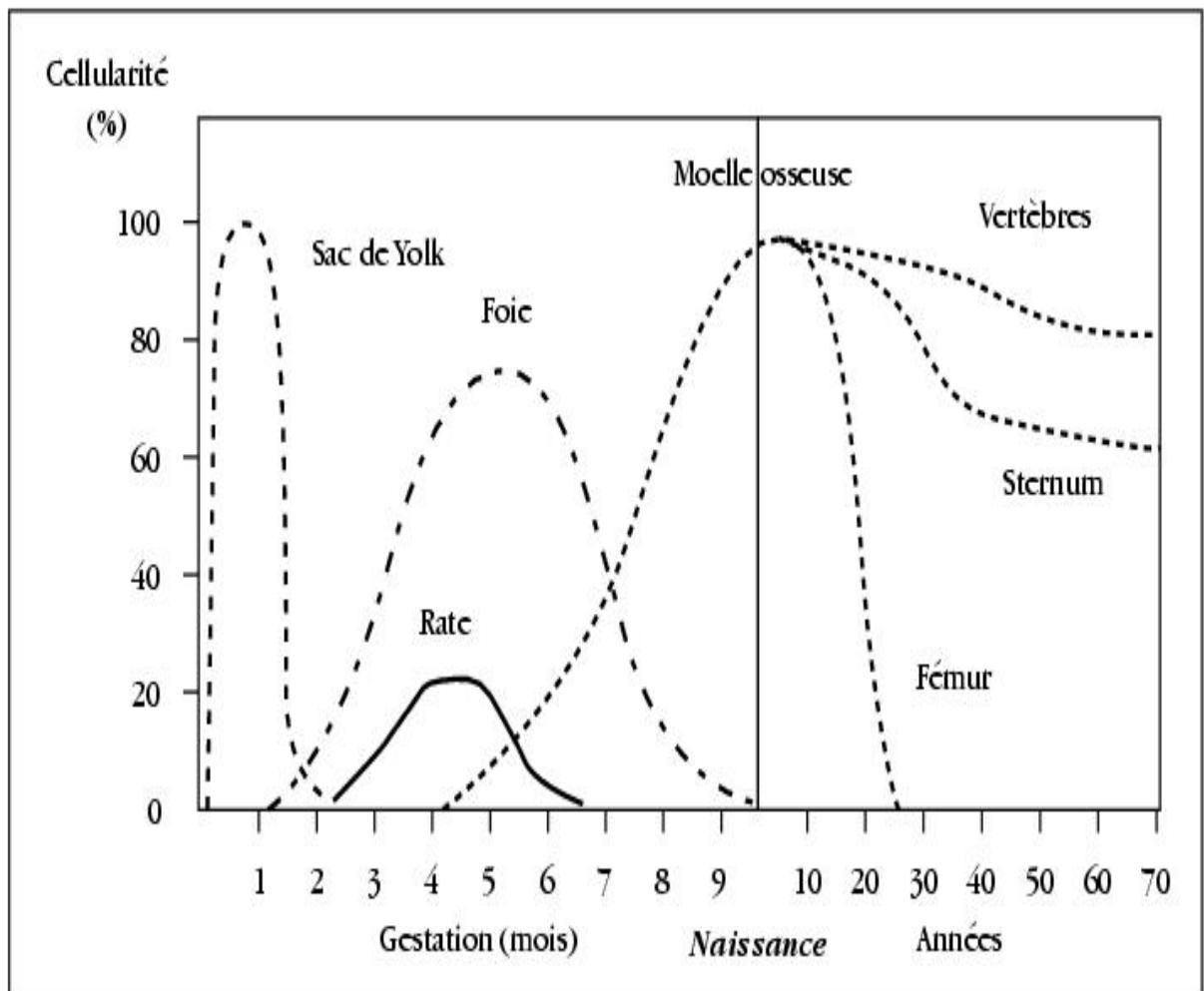
ANNEXE I

Schéma de la différenciation des cellules souches.



ANNEXE II

Evolution de la localisation de l'hématopoïèse.



ANNEXE III

Tableau comparatif des différentes sources de CSH.

	MO	CSP	USP
Prélèvement	Anesthésie générale	G-CSF puis prélèvement par cytaphérèse	Prélèvement au cordon à l'accouchement
Volume moyen de prélèvement	900 à 1500 mL	100 à 300 mL (2 à 3 masses sanguines)	80 mL \pm 20 mL
CNT	100 à 300.10 ⁸ , pratiquement toujours suffisant	500.10 ⁸ , pratiquement toujours élevé	15 à 20.10 ⁸ , faible, souvent insuffisant pour un adulte
CD34/kg	2.10 ⁶	4 à 6.10 ⁶	3 à 5.10 ⁵
Compatibilité HLA	Stricte	Stricte	Moins stricte
Prise de greffe	Plus lente que CSP Plus rapide qu'USP	Rapide	Retardée
Déficit immunitaire 1 ^{ère} année	Selon traitement	Selon traitement	Souvent plus profond
GvHD aiguë	= CSP	= MO	Faible
GvHD chronique	< CSP >USP	>MO	Faible

ANNEXE IV

Liste par région et département des maternités partenaires des banques de sang de cordon au 02 décembre 2011.

Le Réseau Français de Sang Placentaire

Alsace :

67 - Schiltigheim : maternité du centre médico-chirurgical et obstréital (banque : EFS Besançon)
67 - Strasbourg : maternité de l'hôpital Hautepierre (banque : EFS Besançon)
68 - Mulhouse : maternité du centre hospitalier Hasenrain (Banque : EFS Besançon)

Aquitaine :

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

Bourgogne :

21 - Dijon : maternité de la clinique Sainte Marthe (banque : EFS Besançon)

Bretagne :

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

Centre :

28 - Dreux : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Paris St Louis)
37 - Tours : maternité du CHRU Bretonneau (banque : EFS Poitiers)

Franche Comté :

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

Languedoc-Roussillon :

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

Limousin :

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

Lorraine :

- 54 - Nancy : maternité du CHU (banque : EFS Nancy)
- 54 - Nancy : maternité de la polyclinique Majorelle (banque : EFS Nancy)

Midi-Pyrénées:

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

Nord-Pas-de-Calais:

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

Paris / Région parisienne :

- 75 - Paris : maternité du CHU Robert Debré (banque : Paris St Louis)
- 75 - Paris : maternité de l'hôpital Armand Trousseau (banque : Paris St Louis)
- 91 - Massy : maternité de l'hôpital privé Jacques Cartier (banque : EFS Créteil)
- 92 - Antony : maternité de l'hôpital privé (banque : EFS Créteil)
- 92 - Clamart : maternité de l'hôpital Antoine Beclère (banque : EFS Créteil)
- 92 - Levallois-Perret : maternité de l'institut hospitalier Franco-Britannique (banque : Paris Saint-Louis)
- 93 - Le Blanc Mesnil : maternité de l'hôpital privé de la Seine-Saint-Denis (banque : Paris Saint-Louis)
- 94 - Champigny-sur-Marne : maternité de l'hôpital privé Paul d'Egine (banque : EFS Créteil)
- 94 - Créteil : maternité de l'hôpital intercommunal (banque : EFS Créteil)
- 94 - Nogent-sur-Marne : maternité de l'hôpital privé Armand Brillard (banque : EFS Créteil)

Poitou-Charentes :

- 16 - Angoulême : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Poitiers)
- 86 - Chatellerault : maternité de l'hôpital Camille Guérin (banque : EFS Poitiers)
- 86 - Niort : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Poitiers)
- 86 - Poitiers : maternité de la clinique du Fief de Grimoire (banque : EFS Poitiers)

Provence-Alpes-Côte d'Azur :

- 13 - Marseille : maternité de l'hôpital de la Conception (banque : EFS Marseille)
- 13 - Marseille : maternité de l'hôpital Saint Joseph (banque : EFS Marseille)
- 13 - Marseille : maternité de l'hôpital Nord (banque : EFS Marseille)
- 30 - Nîmes : maternité de la clinique Grand Sud (banque : EFS Montpellier)
- 30 - Nîmes : maternité du CHU Caremeau (banque : EFS Montpellier)
- 30 - Nîmes : maternité de la polyvalente Kenval (banque : EFS Montpellier)

Rhône-Alpes :

- 01 - Bourg-en-Bresse : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
- 26 - Valence : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
- 26 - Valence : maternité de l'hôpital privé Drôme-Ardèche (banque : EFS Grenoble)
- 38 - Grenoble : maternité du CHU (banque : EFS Grenoble)
- 42 - Saint-Etienne : maternité de l'Hôpital Nord du CHU de Saint-Etienne (banque : EFS Grenoble)
- 42 - Saint-Etienne : maternité de l'hôpital privé de la Loire (banque : EFS Grenoble)
- 69 - Bron : maternité du CHU (banque : EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité du centre hospitalier Lyon Sud (banque EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité de la clinique Natecia (banque EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité de la clinique Val d'Ouest (banque EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité de l'hôpital de la Croix-Rousse (banque : EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité de l'hôpital Femme Mère Enfant (banque : EFS Lyon)
- 69 - Lyon : maternité de l'hôpital Saint Joseph-Saint Luc (banque : EFS Lyon)
- 73 - Chambéry : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
- 73 - Saint Martin d'Hères : maternité de la clinique Belledonne (banque : EFS Grenoble)
- 74 - Annecy : maternité du centre hospitalier (banque : EFS Grenoble)
- 74 - Annecy : maternité de la Clinique Générale (banque : EFS Grenoble)
- 74 - Annemasse : maternité du centre hospitalier intercommunal Annemasse-Bonneville (banque : EFS Grenoble)
- 74 - Annemasse : maternité de l'hôpital privé Savoie Nord (banque : EFS Grenoble)

ANNEXE V

Carte française du RFSP avril 2011



ANNEXE VI

Classement des pays selon leurs stocks d'USP.

Nombre de greffons disponibles en banque pour 10 000 habitants

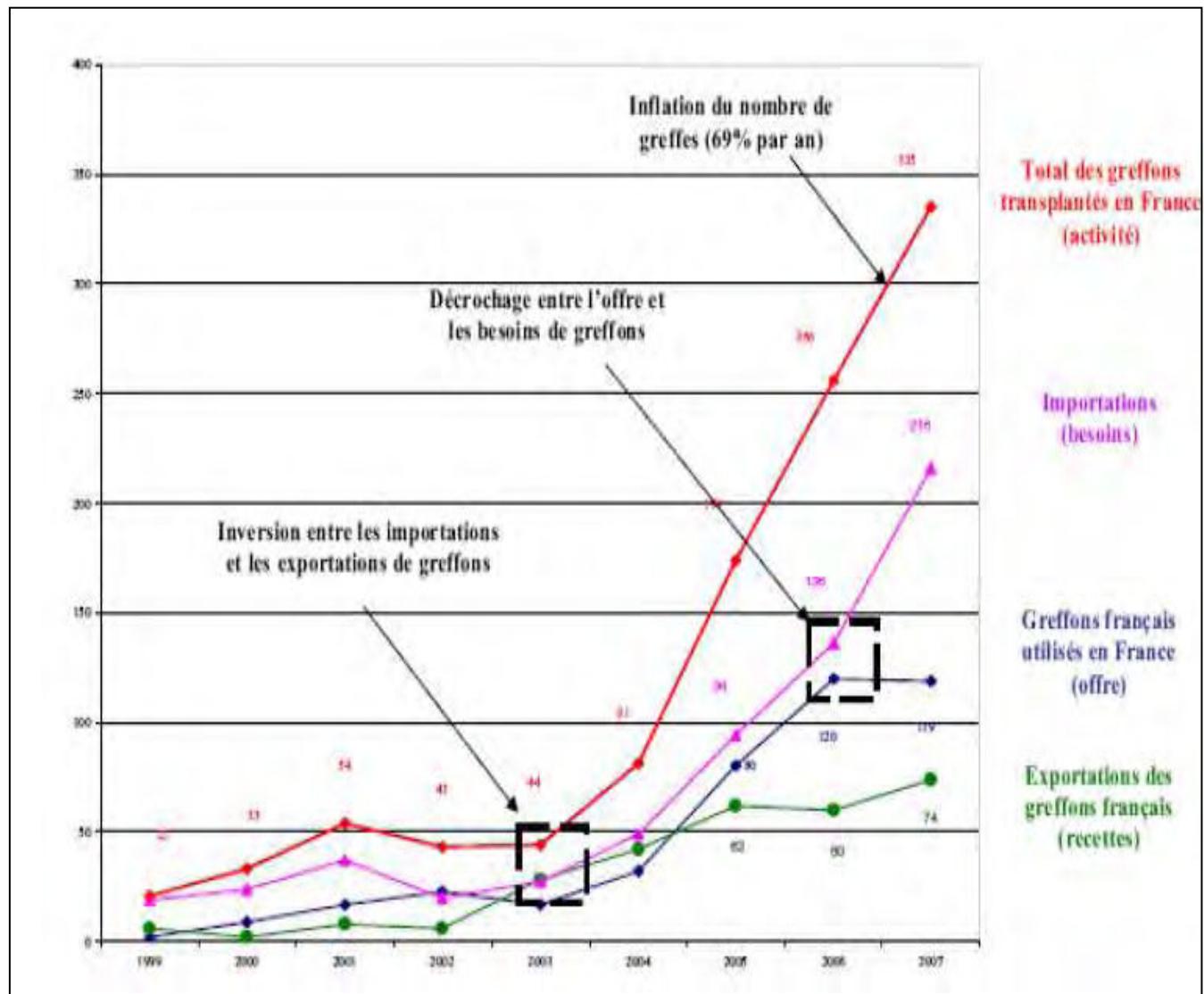
Nombre d'unités de sang de cordon par habitant (2005)

Pays	Nb habitants en millions	Nb d'unités de sang de cordon	Nb d'unités pour 10 000 habitants
1 Corée du Sud	48,2	45 000	9,3
2 Australie	19,7	11 565	5,8
3 Belgique	10,2	4 900	4,8
4 Finlande	5,2	2 311	4,4
5 Espagne	40,2	16 831	4,1
6 Israël	6,1	2 043	3,3
7 USA	290,3	87 333	3
8 Italie	56	14 062	2,4
9 Singapour	4,1	834	2,0
10 Pays-Bas	16,1	2 889	1,7
11 Allemagne	82,3	13 353	1,6
12 Japon	127,2	19 889	1,5
13 République tchèque	10	1 451	1,4
14 Royaume-Uni	60	5 889	0,9
15 Suisse	7,3	686	0,9
16 France	60,2	4 794	0,7
17 Argentine	38,7	70	0,01
18 Pologne	38,6	41	0,01

Source : Netcom, *Bone marrow donors worldwide* -EFS, *Sang de cordon en France : 20 ans après la première greffe, quel état des lieux ?*

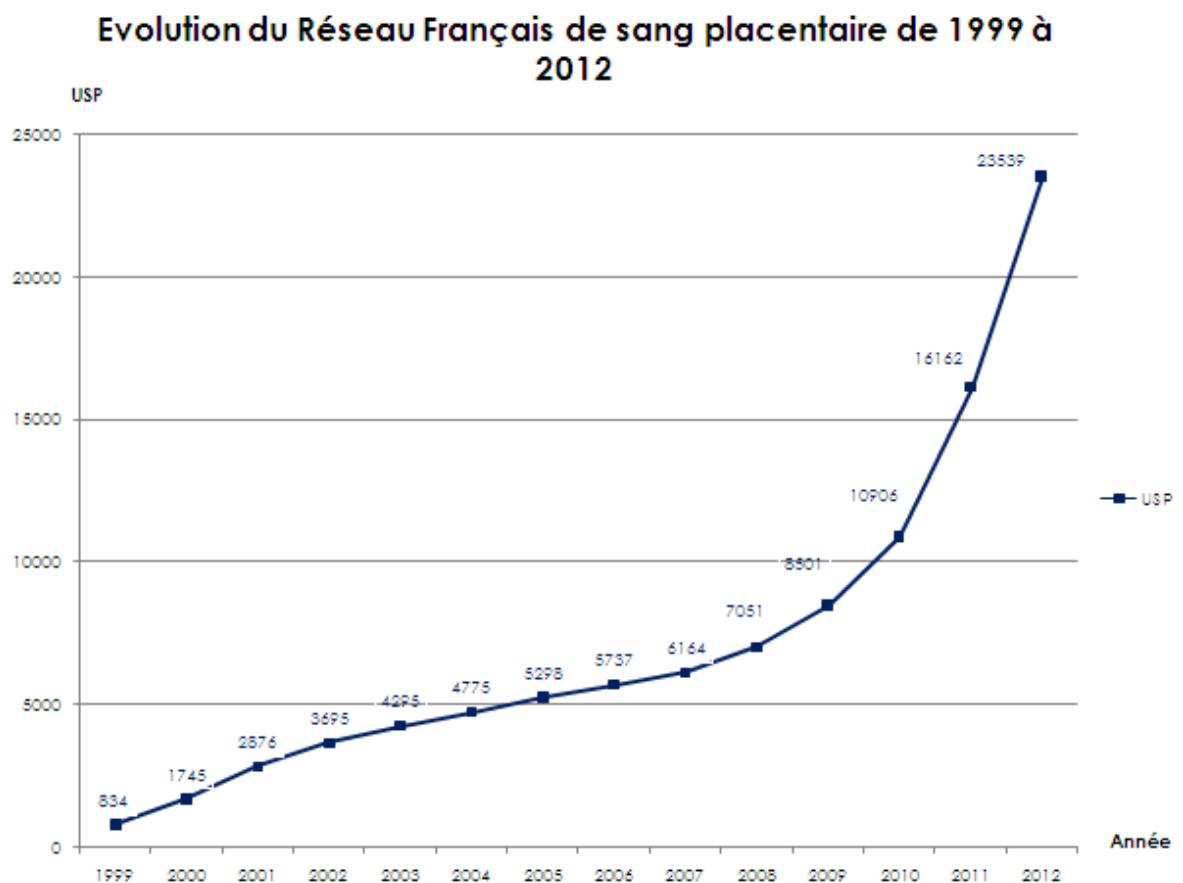
ANNEXE VII

Activités de mise en banque et de greffe en France en 2008.



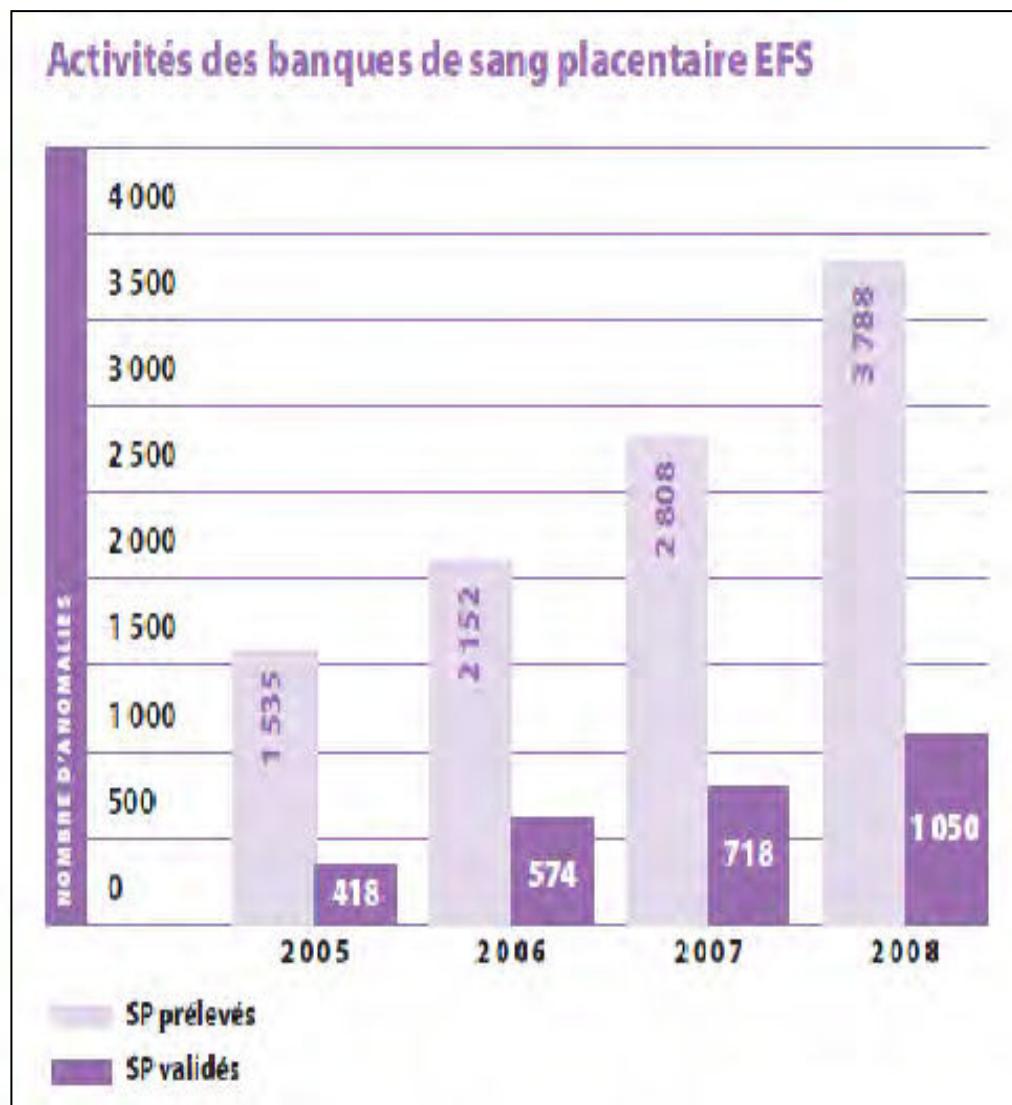
ANNEXE VIII

Schéma de l'évolution du stockage d'USP du RFSP de 1999 à 2012



ANNEXE IX

Graphique relatif des USP validées par rapport aux USP prélevées.



ANNEXE X

Listes des banques privées mondiales.

Affiliate Banks

Pays	Banque de sang de cordon
ARGENTINE	Banque de sang de cordon en Argentine
AUSTRALIE	Cord Blood australienne
AUTRICHE	Banque autrichienne de sang de cordon
BELGIQUE	Belge de la Banque de sang de cordon
BELGIQUE	Banque de sang de cordon Louvain
CROATIE	Banque croate de sang de cordon
CHYPRE	Chypre-Nicosie CORDON
RÉPUBLIQUE TCHÈQUE	Banque centrale tchèque de sang de cordon
FINLANDE	Banque de Finlande, de sang de cordon
FRANCE	Banque française de sang de cordon
ALLEMAGNE	Cord Blood Düsseldorf
ALLEMAGNE	Banque allemande de sang de cordon
GRÈCE	Sang de cordon en Grèce-Athènes
ISRAËL	Israélienne de la Banque de sang de cordon
ISRAËL	Cord Blood Saba
ITALIE	Italienne banques de sang ombilical
JAPON	Banque de sang de cordon à Tokyo
MEXIQUE	Mexicaine de la Banque de sang de cordon
PAYS-BAS	Cord Blood Bas
POLOGNE	Central polonais de Varsovie CBB
RUSSIE	Russie-Samara cordon
SLOVAQUIE	Cord Blood slovaques
CORÉE DU SUD	Cord Blood-Corée à Séoul
ESPAGNE	Cordon en Espagne
SUÈDE	La banque suédoise de sang de cordon
SUISSE	Sang de cordon en Suisse
TAIWAN	BabyBanks-BIONET
TAIWAN	Taiwan - Taipei 2 CORDON
THAÏLANDE	Cord Blood Bangkok
TURQUIE	Turquie-Ankara CORDON
ROYAUME-UNI	British Bank de sang de cordon

ANNEXE XI

Prélèvement / don et greffe de sang placentaire à visée allogénique : formation de formateurs

Code Fx_40/2012

Public

Gynéco-obstétriciens, sages-femmes référentes des maternités associées à une banque du réseau français de sang placentaire. Cette formation s'adresse spécifiquement aux sages-femmes référentes qui seront mandatées par leur établissement pour former leurs collègues au prélèvement de sang placentaire et promouvoir ce type de prélèvement.

Objectifs

Acquérir les connaissances et les spécificités liées au sang placentaire, appréhender les enjeux en termes de qualité des greffons. Renforcer les connaissances sur les aspects réglementaires et éthiques. Disposer de points de repères en matière de communication et de pédagogie afin de pouvoir former sur le sujet les professionnels concernés au sein de son établissement.

Thématiques abordées

1^{ère} journée : La greffe allogénique, ses indications, les enjeux d'une greffe de CSH

- Notions réglementaires et critères qualité requis
- Notions d'hématologie de base – les CSH de Sang placentaire
- Le recrutement et la validation des mères, le questionnaire médical, le consentement
- L'organisation du Réseau Français de Sang Placentaire
- Le déroulement du prélèvement de sang placentaire, les obligations, le circuit, les documents requis
- Rôle du Registre FGM – Echanges internationaux de greffons de sang placentaire

2^{ème} journée : prise en main du kit de formation. Les messages à faire passer, les contenus à transmettre,

- Éléments de connaissance sur les méthodes pédagogiques, la communication et la promotion de la démarche

3^{ème} journée : 6 mois après la formation : retour d'expériences, analyse des difficultés, actions d'amélioration à mettre en place

Méthodes et moyens pédagogiques

Alternance d'apports théoriques et pratiques (matériel de prélèvement utilisés...), témoignage et retour d'expérience d'une sage-femme. Mises en situation, échanges et discussion à partir de cas concrets

Intervenants

- Médecins de la DMS, de la direction du Registre France Greffe de Moelle, de l'Etablissement Français du Sang
- Expert en formation de formateurs - Sage-femme - Responsable de banque de sang placentaire

Coordonnateurs de la session

Dr Catherine FAUCHER
Tel : 01 55 93 69 01
e-mail : catherine.faucher@biomedecine.fr

Dr Federico GARNIER
Tel : 01 55 93 69 27
e-mail : federico.garnier.fgm@biomedecine.fr

Lieu de formation

Agence de la biomédecine
1 Avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Renseignements et inscriptions

Catherine FAESSEL
Tél. : 01 55 93 65 20 - Fax : 01 55 93 65 61
e-mail : formation@biomedecine.fr
inscription en ligne :
<http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/plan-annuel-de-formation.html>

Organisme formateur

Agence de la biomédecine en partenariat avec L'Etablissement Français du sang

Dates

Les dates seront consultables sur le site de l'Agence :
<http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/plan-annuel-de-formation.html>

Nombre de participants

18 personnes

Coût de l'inscription

Les frais pédagogiques et les repas sont pris en charge par l'Agence de la biomédecine.

FMC : 28 points

Université de Lorraine - Ecole de sages-femmes A.Fruhinsholz

Mémoire de fin d'études de sage-femme de JACOB MARINE - Année 2013

Le don de sang de cordon :

Quand l'éthique commune ne rejoint pas les réglementations individuelles

Directeur de mémoire : Mme BERTRAND Murielle, Sage-femme cadre enseignante.

Expert : Mme le Pr BENSOUSSAN Danièle, chef de structure de l'UTCT.

Résumé

Depuis les années 1980, le sang de cordon ombilical est reconnu comme source incroyable de cellules souches, permettant une avancée majeure en terme de traitement des maladies graves du sang, à travers le don et la greffe allogénique. Cependant, on observe en France des freins idéologiques et financiers faisant obstacle à son progrès, comparé à celui des ses voisins.

Seule une solidarité internationale basée sur une éthique commune ; et non sur le don autologue comme dans les banques privées proposent ; et les réglementations nouvelles optimisent l'expansion des réseaux de banques et maternités et la formation de professionnels de santé. La sage-femme détient un rôle primordial dans l'information aux femmes enceintes et dans la réalisation du don.

Mots clés : sang de cordon, Ethique, réglementations internationales, banques privées, don autologue.

Summary

Since the 1980's, the umbilical cord blood is recognized as an incredible source of stem cells, leading to a major improvement in the treatment of severe blood diseases, with the donation and the non-native transplant. Unfortunately, we observe ideological and financial obstacles in France are slowing down the progress of its technology, although it is already developing faster in our neighbour countries.

The only solution is an international solidarity, based on common ethics; not on the autologous donation as private banking propose it; and the recent regulations are leading to the optimization and the expansion of the Banks and Maternity network, and the training of health professional. Therefore, midwives have a primordial role in informing the pregnant patient about the donation and the act itself.

Key Words : umbilical cord blood donation, Ethics, international regulations, private banking, autologous donation.