

AVIS N° 117

**Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques.
Questionnement éthique.**

Membres du groupe de travail

Michaël AZOULAY (rapporteur)

Claude BURLET

Patrick GAUDRAY (rapporteur)

Pierre LE COZ (rapporteur)

Claude MATUCHANSKY

Claude SUREAU

Jean Louis VILDÉ

Bertrand WEIL (rapporteur)

Personnalités entendues

Pr Éliane GLUCKMAN¹

Dr Nico FORRAZ MD PhD²

Pr Francis PUECH³

¹ Professeure émérite de l'Université Denis Diderot - Paris 7. Directrice du groupe de recherche « Eurocord ». Présidente du World Marrow Donors Association WMDA. Présidente de l'European school of hematology

² Directeur de l'institut de recherche en thérapie cellulaire de Lyon Saint Priest

³ Professeur émérite de l'Université de Lille II. Président en exercice du Collège National des Gynéco Obstétriciens

Sommaire

Introduction

I - Intérêt médical et scientifique du sang de cordon ombilical : État de l'art en 2012

II – Statut du placenta et de ses annexes et le recueil de leurs produits

III - Nature des banques de conservation des produits issus du recueil du sang du cordon et du placenta comme de ceux issus de la paroi du cordon

IV - Recueil, usage et stockage éventuel des cellules souches mésenchymateuses voire endothéliales provenant du cordon et du placenta

V – Conclusions

Annexes :

- 1. Quelques propriétés des cellules souches, en particulier de celles présentes dans le sang de cordon ombilical, dans la paroi du cordon et dans le placenta lui même.*
- 2. Biobanques et conservation du sang de cordon et des cellules souches issues de la paroi du cordon et du placenta lui même.*
- 3. Médecine régénératrice, thérapie cellulaire et cellules souches mésenchymateuses.*
- 4. Système d'histocompatibilité et son rôle dans les greffes d'organes ou de tissus*
- 5. Éléments d'évaluation des conséquences sur le nombre d'emplois supplémentaires de sage femme qu'implique l'accréditation des maternités aux prélèvements de sang de cordon ombilical.*

Introduction

Depuis plus de vingt ans, l'utilisation en clinique humaine des cellules souches⁴ issues du sang du cordon ombilical et recueillies sans effet néfaste pour la mère ou pour son nouveau né, a contribué à des progrès thérapeutiques et scientifiques notables dans le domaine des allogreffes de moelle osseuse.

Le cordon ombilical relie le fœtus au placenta par des vaisseaux artériels et veineux contenant du sang du fœtus. A la naissance, le sang du cordon⁵, après la disparition des battements artériels et sa ligature, peut être recueilli à partir de ces vaisseaux. Les cellules souches obtenues sont séparées du reste du sang et stockées, sous certaines conditions rigoureuses, dans des biobanques de natures différentes⁶. Les biobanques de greffons, en vue de la transplantation de moelle hématopoïétique, posent parfois des problèmes éthiques non encore résolus, particulièrement pour ce qui est des biobanques destinées à des greffes de cellules souches hématopoïétiques purement autologues (réservées pour l'enfant qui vient de naître), mais aussi pour ce qui est de celles destinées à des allogreffes intrafamiliales, entre frères et sœurs.

Il y a deux niveaux pour appréhender la question des biobanques ; ces deux niveaux ne sont pas réductibles l'un à l'autre. Sur l'un, on distingue et analyse le caractère autologue, allogénique familial ou allogénique solidaire de la conservation⁷. Sur un autre niveau, on discute le caractère public ou privé du financement de l'investissement et du fonctionnement de la biobanque⁸.

Plus récemment l'intérêt porté aux cellules souches contenues dans la paroi du cordon⁹, dans le placenta et dans ses annexes, a conduit à des publications scientifiques montrant leurs potentialités thérapeutiques nouvelles. En effet, le cordon comporte aussi une paroi dont la partie moyenne, appelée « gelée de Wharton¹⁰ » contient un grand nombre de cellules souches d'origine mésenchymateuse, dont l'intérêt en thérapeutique cellulaire réparatrice a fait plus récemment l'objet de recherches. La création, à des fins de recherche fondamentale et appliquée, de biothèques voire de biobanques de cellules souches d'origine mésenchymateuse, issus de ces éléments et non pas du sang du cordon est aujourd'hui devenue une perspective crédible sinon opportune.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a souhaité, dix ans après la publication -le 12 Décembre 2002- de son Avis N° 74 « sur les biobanques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche », questionner l'impact éthique soulevé par une série de faits et de constatations intervenus depuis lors et analysés ci-dessous :

- On sait désormais que les unités d'UCB ("Umbilical Cord Blood" sang de cordon ombilical)¹¹ peuvent convenablement substituer les allogreffons de cellules souches hématopoïétiques

⁴ Voir la note placée en annexe 1 sur les cellules souches en général

⁵ Le sang artériel poussé par le cœur du fœtus évacue vers le placenta le sang dé oxygéné et les déchets du métabolisme du fœtus. Ce sang est épuré et ré oxygéné dans le placenta à partir de la circulation sanguine maternelle ; il revient au fœtus par la veine du cordon. Il contient une grande quantité de cellules souches du fœtus, en particulier hématopoïétiques capables de régénérer les différents types de cellules du sang. Il est d'un grand intérêt thérapeutique lorsqu'il est greffé en substitution de la moelle osseuse hématopoïétique défailante ou détruite, quel que soit son mode d'incapacité.

⁶ Voir la note sur les biobanques de cellules souches provenant du sang du cordon (annexe 2)

⁷ C'est le sens de la proposition de loi N°1938 du 29/09/2009 du député Daniel Meslot

⁸ La possibilité de permettre l'implantation en France de biobanques privées de sang de cordon ombilical a été ouverte dans la préconisation N°4 du rapport d'information N°79 du 04/11/2008 de Marie Thérèse Hermange, rapport fait au nom de la commission des affaires sociales du Sénat.

⁹ Voir la note sur les cellules souches mésenchymateuses (annexe 3).

¹⁰ Du nom de celui qui l'a décrite pour la première fois au 17^{ème} siècle. Voir l'annexe 3 du présent rapport.

¹¹ Il est habituel de désigner les unités de sang de cordon pouvant servir en substitution d'un greffon cellules souches hématopoïétiques de moelle, sous la forme « unités d'UCB ».

obtenus par ponctions médullaires osseuses multiples sous anesthésie générale, sur des donneurs vivants, apparentés ou non. Ces unités d'UCB pourraient prendre une place plus importante dans cette substitution de moelle osseuse hématopoïétique, si l'on en disposait d'un plus grand nombre et d'une plus grande variété de phénotypes HLA¹².

- Malgré les progrès réalisés depuis cinq ans, notamment sous l'impulsion de l'Agence de Biomédecine, on constate encore l'insuffisance numérique des biobanques françaises conservant des unités d'UCB, dédiées à l'allogreffe en substitution de la moelle hématopoïétique et l'insuffisance du nombre d'unités d'UCB détenues par ces biobanques¹³.
- La pratique d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques en substitution de la moelle, au moins partiellement « histocompatibles » dans le système HLA, rend nécessaire de disposer d'un grand nombre et d'une grande variété d'unités d'UCB de phénotypes HLA différents.
- Les biobanques, tant françaises qu'internationales, ont besoin d'unités d'UCB de phénotypes HLA rares propres à certaines ethnies présentes en France, pour assurer les transplantations de cellules souches hématopoïétiques jugées nécessaires, quelles que soient leurs indications.
- Les insuffisances des biobanques françaises en unités d'UCB conduisent, actuellement, à importer de l'étranger¹⁴ des greffons à des prix très élevés, bien supérieurs aux coûts exposés pour l'obtention technique de ces mêmes greffons en France.
- De nouvelles indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques, dans les hémoglobinopathies congénitales génétiquement transmises, sont récemment apparues. La greffe de cellules souches hématopoïétiques HLA identiques, entre frères et sœurs, est ainsi devenue un traitement pertinent de ces hémoglobinopathies ; elle en permet la guérison. Elle donne plus de confort de vie et est, a priori, plus économique que le traitement à long terme de l'hémoglobinopathie et de ses complications.
- En accord avec une politique de santé donnant une place prioritaire au plan *Cancer*, le traitement des hémopathies malignes par des moyens ayant pour effets secondaires de détruire la moelle osseuse hématopoïétique, rend nécessaires des greffes de cellules souches hématopoïétiques pour pallier l'aplasie médullaire¹⁵, mettre en place un système immunitaire anti leucémique [effet de la greffe contre la leucémie (acronyme : GVL)]. La greffe de cellules souches hématopoïétiques assure de meilleures chances de survie du patient tout en se révélant, au plan économique, moins onéreux qu'un traitement des rechutes leucémiques itératives. En terme de bienfaisance, il est, à tout point de vue, justifié d'amplifier ces avancées thérapeutiques.
- Les biobanques d'unités d'UCB, quel que soit leur statut financier, devraient prioritairement avoir un caractère solidaire permettant des échanges nationaux et internationaux pour assurer des allogreffes de moelle HLA compatibles chaque fois que cela s'avère possible.

Des biobanques allogéniques à visée familiale de même que des biobanques à la fois familiales et

¹² Du phénotype antigénique leuco plaquettaire humain, dit en anglais « Human Leucocytes Antigens » dont l'acronyme est HLA : voir le document explicatif du « système HLA » (annexe 4)

¹³ Les besoins français d'allogreffons pour satisfaire la demande de nos services d'oncohématologie, dans l'indication de greffe de moelle après mise en aplasie pour une hémopathie maligne, ne sont pas couverts par les seuls greffons français en 2012, quelle qu'en soit l'origine : donneurs vivants volontaires apparentés ou non, unités d'UCB.

Le nombre des unités d'UCB enregistrées et conservées dans nos biobanques publiques est insuffisant pour satisfaire l'ensemble des besoins cliniques résultant des indications croissantes, toutes confondues, d'allogreffes de moelle osseuse.

Les courbes traçant le nombre d'allogreffes de moelle souhaitable chaque année croissent plus vite que celles traçant le nombre d'allogreffons disponibles toutes origines confondues.

¹⁴ 63 % des unités d'UCB greffées en France proviennent de l'étranger

¹⁵ Aplasie est l'état de la moelle osseuse hématopoïétique lorsqu'elle ne produit plus de cellules souches ni de cellules sanguines ce qui provoque une anémie par déficit en globules rouges, des infections par manque de globules blancs et des saignements par manque de plaquettes.

solidaires pourraient-elles voir le jour¹⁶ à la faveur d'un réajustement de la politique de santé déterminée par les autorités compétentes ?

En outre, depuis 2002 :

Un questionnement critique sur nos attitudes de pensée et nos pratiques cliniques actuelles est d'autant plus nécessaire que de nouvelles avancées de la recherche ont concerné les cellules souches contenues dans le cordon lui-même. Les connaissances scientifiques sur les cellules souches, non hématopoïétiques, issues de la partie mésangiale de la paroi du cordon comme du placenta (cellules pouvant être utilisées à des fins de recherche fondamentale et appliquée)¹⁷ ont beaucoup évolué. Le recueil de cellules souches mésenchymateuses et de celles d'origine endothéliale issues de la paroi des vaisseaux du cordon, peut être fait, dans des conditions réglementaires restant à préciser, sur les produits de la « délivrance¹⁸ » après l'expulsion de celle-ci. Le nombre et les capacités de cellules de cette origine expliquent l'intérêt croissant porté à l'utilisation des autres produits cellulaires du cordon lui-même et du placenta pour accéder à une recherche fondamentale et appliquée, porteuse d'espoirs raisonnables de progrès en médecine de réparation.

I - Intérêt médical et scientifique du sang de cordon ombilical : État de l'art en 2012

En France, c'est à la fin des années 1950 qu'ont été faites, par Georges Mathé et son équipe, les premières tentatives de greffes de cellules extraites de la moelle hématopoïétique. Les cellules injectées provenaient d'échantillons de moelle recueillis par ponctions multiples chez des donneurs vivants volontaires. Ces cellules médullaires ont été injectées à des patients atteints d'aplasie médullaire consécutive à une irradiation nucléaire civile, accidentelle et potentiellement létale. Cet essai thérapeutique, publié dans la littérature scientifique, a indiqué que la greffe de moelle hématopoïétique était techniquement possible.

Par la suite, nombre de patients atteints d'hémopathies sévères, particulièrement de nature cancéreuse, ont été traités de façon efficace par greffe de cellules souches hématopoïétiques pour pallier l'aplasie de la moelle hématopoïétique.

Cette technique, pour utile qu'elle soit, est un acte très lourd tant pour le receveur que pour le donneur. Le receveur doit, du fait de sa très grande fragilité secondaire à la chimiothérapie anti leucémique, être hospitalisé en unité stérile fermée aussi longtemps qu'il demeure en état d'aplasie médullaire, parce qu'il n'a plus de globules blancs pour se défendre contre les agents infectieux transmissibles (virus et bactéries). Le donneur volontaire sain doit, de son côté, subir une anesthésie générale et surtout de multiples ponctions osseuses pour aspiration d'échantillons de moelle, ponctions qui ne sont pas sans inconvénients, notamment douloureux, en sortie d'anesthésie¹⁹.

Les hématologues savent, aujourd'hui, que le succès de la reconstitution d'une moelle hématopoïétique normale à partir d'un greffon dépend fortement du nombre des cellules souches

¹⁶ Voir la note sur les différentes biobanques d'UCB (annexe 2).

¹⁷ Voir la note placée en annexe 3 sur la médecine régénératrice, la thérapie cellulaire et les cellules souches mésenchymateuses.

¹⁸ Le terme « délivrance » est ici utilisé comme décrivant l'ensemble du placenta, des membranes et du reste du cordon qui sont expulsés de la cavité utérine quelques temps après la naissance. L'expulsion de cet ensemble est aussi désigné en langage commun comme étant la délivrance de la mère du placenta de son enfant.

¹⁹ Il existe toutefois une méthode de substitution aux ponctions de moelle qui consiste à administrer au donneur des facteurs de croissance particuliers (G-CSF) destinés à faire apparaître, dans son sang périphérique, de très nombreuses cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci peuvent être obtenues, en plus grand nombre que par ponctions osseuses médullaires répétées, par récolte du sang veineux, dont on les extrait par triage, jusqu'à ce que l'on en ait un nombre satisfaisant, avant de restituer au donneur son sang dépourvu de ces cellules souches hématopoïétiques.

hématopoïétiques présentes dans les prélèvements de moelle osseuse du donneur. Cela conduit à répéter les ponctions lors de l'anesthésie, jusqu'à ce que l'on ait obtenu le nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques pour assurer le succès de la greffe.

La découverte de telles cellules souches hématopoïétiques dans le sang du cordon ombilical a conduit à l'allogreffe « familiale » de ce sang recueilli à la naissance. C'est en France, en 1988, qu'a été pratiquée, par Eliane Gluckman et son équipe, la première allogreffe familiale pour traiter un frère aîné atteint d'une anémie congénitale de Fanconi, anémie de très sombre pronostic avant même la puberté. Le phénotype HLA du sang du cordon du nouveau né donneur était identique à celui du receveur. Le succès à long terme de ce premier essai thérapeutique est aujourd'hui avéré.

Depuis cette première mondiale, un grand nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été pratiquées dans le monde avec des unités d'UCB allogéniques conservées dans des biobanques et dûment répertoriées dans le système HLA.

Parmi les greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées aujourd'hui en hématologie, il y a :

- les **autogreffes** faites à partir de cellules souches provenant du sang veineux périphérique du patient lui même dans les cas de myélomes et de lymphomes²⁰.
- les **allogreffes** faites à partir de cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse de **donneurs vivants volontaires**, apparentés ou non, de phénotype HLA dit « identique ». Ces allogreffes concernent des patients dont la leucémie implique les globules blancs lymphoïdes ou granuleux (polynucléaires et monocytes). Ces patients ont été mis en rémission et en aplasie de leur moelle osseuse par des médicaments anticancéreux.
- les **allogreffes** de substitution faites à partir d'**unités d'UCB**. Elles représentent environ 20% de la totalité des greffes de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence d'un donneur vivant de la fratrie et d'histocompatibilité HLA parfaite, elles pourraient représenter à terme une proportion plus importante de l'ensemble des allogreffes, à condition qu'un plus grand nombre d'unités d'UCB, particulièrement de phénotypes HLA rares, soient disponibles dans les biobanques.

L'utilisation d'unités d'UCB pour réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'éviter la nuisance relative (liée à l'anesthésie générale et aux multiples ponctions osseuses) d'un prélèvement médullaire de cellules souches hématopoïétiques chez un volontaire sain. Ces greffons médullaires sont pourtant encore aujourd'hui préférés des hématologues pour des raisons complexes mais pertinentes d'histocompatibilité. Pourtant, les résultats, consignés dans les registres internationaux, des greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'unités d'UCB montrent des taux de réussite élevés²¹. Ils sont, en moyenne, quatre ans après la greffe d'unités d'UCB, de 56% dans les allogreffes après chimio- et radiothérapie pour hémopathies malignes, et de 92% dans les greffes faites pour hémoglobinopathies congénitales génétiquement transmises.

Ces taux de réussite de greffes effectuées à partir d'unités d'UCB ne diffèrent pas notablement de ceux obtenus avec des greffons de cellules souches hématopoïétiques issues de ponctions de moelle osseuse.

Ainsi, lorsqu'il s'avère possible, le choix d'utiliser des unités d'UCB dites HLA identiques, devrait-il

²⁰

Après mise en aplasie par chimio et radiothérapies destinées à détruire toutes les cellules malignes n'impliquant pas les globules blancs granuleux (polynucléaires, monocytes), la moelle hématopoïétique commence, partiellement et lentement, à se régénérer. Des facteurs de croissance spécifiques (G-CSF) sont alors injectés en début d'auto régénération médullaire. Ces facteurs de croissance font sortir dans le sang périphérique à partir de la moelle commençant à se réparer, des cellules souches hématopoïétiques que l'on récolte par ponction veineuse puis par triage excluant les autres cellules sanguines.

²¹

C'est à dire des taux élevés de patients traités par allogreffes de cellules souches hématopoïétiques et vivant avec des greffons fonctionnels assurant une hématopoïèse normale

être une priorité médicale en application d'une volonté de non nuisance aux volontaires sains. Toutefois, la concentration en cellules souches hématopoïétiques présentes dans les unités d'UCB demeure une préoccupation pertinente des hématologues, dans le contexte précis de la substitution de moelle osseuse. Cela a pu conduire à injecter deux, voire trois, unités d'UCB HLA « identiques » en même temps. Une telle pratique, si elle se généralisait, supposerait de disposer d'un beaucoup plus grand nombre d'unités d'UCB que celui effectivement disponible dans le monde aujourd'hui.

Partant, la collecte et la cryoconservation du sang de cordon ont été pratiquées avec une fréquence annuelle croissante dans de nombreux pays, dans la perspective de **transplantations allogéniques** de cellules souches hématopoïétiques²². Parallèlement, des biobanques de sang de cordon ont été mises en place dans le monde entier pour conserver et distribuer ces unités d'UCB.

Un grand nombre d'entre elles sont de statut public ; beaucoup sont de statut privé mais à but non lucratif. Toutes ces banques **allogéniques** ont en commun de respecter les mêmes standards de recueil et de contrôles, incluant nécessairement la détermination précise du phénotype HLA.

Le réseau mondial de donneurs de moelle volontaires sains est d'environ 18 millions, ce qui signifie que, pour un leucémique en aplasie, on peut toujours trouver plusieurs donneurs prélevables en temps utile parmi lesquels il est possible de choisir, en fonction de sa disponibilité, celui ayant la meilleure histocompatibilité avec le receveur.

Par comparaison, l'inventaire du réseau mondial de biobanques d'unités d'UCB donne un chiffre d'environ 600 000 unités d'UCB. Les possibilités de choix, pour un même receveur, d'unités d'UCB HLA identiques sont donc bien moindres que celles offertes par le réseau précédent.

Ces unités d'UCB, disponibles à tout moment pour des allogreffes, en contraste avec les donneurs volontaires qui peuvent être empêchés au moment où l'on fait appel à eux, sont conservées dans des biobanques de natures diverses, mais qui sont toutes de caractère solidaire à visées allogéniques.

Plus de 20 000 unités UCB ont déjà été distribuées dans le monde²³ pour traiter des enfants, mais aussi de plus en plus d'adultes, souffrant d'aplasies médullaires durables, spontanément mortelles.

Les biobanques d'unités d'UCB de statut public, relèvent en France, en application du principe éthique de justice, de « *la solidarité qui fonde la récolte et l'utilisation des produits issus du corps humain depuis les lois de bioéthique, c'est à dire du don anonyme, gratuit, non dirigé*²⁴ ».

Il apparaît aujourd'hui plus que jamais, comme cela est notifié dans l'avis N° 101²⁵ du CCNE, « *qu'il est nécessaire d'améliorer la pertinence des actes thérapeutiques, c'est-à-dire de réduire autant que possible l'écart entre l'efficacité et la quantité des ressources mises en jeu* ». En ce sens, il serait sûrement utile que les administrations, qui en ont les moyens techniques comme la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie), procèdent à des études économiques comparant, à titre d'exemple :

22 Gluckman E. Milestones in umbilical cord blood transplantation. Blood Rev. 2011; 25(6):255-9.

23 Plusieurs études publiées par des centres d'oncologie ont montré que le nombre, par unité de volume, de cellules souches hématopoïétiques dans le sang issu du cordon est le facteur le plus important pour la prise de la greffe de moelle, alors même qu'un certain degré d'inadéquation des phénotypes HLA, entre le donneur de l'unité d'UCB et le receveur peut être accepté sans avoir effet majeur sur la réussite de la greffe. D'où l'intérêt que portent les hématologues à ce que soient appliqués, **aux unités d'UCB sélectionnées à cet effet**, des critères **quantitatifs** de mise en biobanque.

Depuis quelques années, cependant, il est devenu possible d'obtenir une bonne prise de greffe, chez un adulte, en injectant deux ou trois unités d'UCB, HLA identiques, provenant de cordons différents, dont les critères de richesse cellulaire de chaque unité avaient été jugés préalablement insuffisants pour espérer une prise de greffe satisfaisante.

24 Marie-Thérèse Hermange dans l'exposé des motifs de son rapport d'information au Sénat N°79 du 4 Novembre 2008

25 Avis N°101 du CCNE « Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier » 28 Juin 2007

- les coûts induits par l'importation d'unités d'UCB à ceux induits par une augmentation de production et de stockage d'unités d'UCB en France,
- les coûts induits par des greffes de cellules souches hématopoïétiques obtenues à partir de donneurs sains volontaires à ceux induits par le recueil et la conservation d'unités d'UCB, en prenant en compte les possibles effets secondaires (GVL, GVH) et les résultats obtenus en terme de confort, de qualité de vie et de durée de survie.
- les coûts induits par les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies à indications formelles de greffe à ceux induits par le traitement des rechutes leucémiques lorsque la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas pu être pratiquée,
- les coûts induits par les allogreffes de moelle dans les drépanocytoses homozygotes aux coûts induits par le traitement de la drépanocytose et de ses complications tout au long de la vie d'un patient et prenant en compte le confort comparatif de vie.

En résumé de ce premier chapitre :

Le CCNE estime aujourd'hui que son avis N°74²⁶ de 2002 n'appelle pas de changement substantiel dans son économie générale, son contenu et ses recommandations, pour ce qui est du recueil du **sang** des vaisseaux du cordon.

Cet avis documenté avait répondu clairement, par la négative, à la question de la saisine du directeur général de la Santé sur l'opportunité d'autoriser le développement des biobanques privées destinées à un usage autologue de substitution de moelle osseuse hématopoïétique par des unités d'UCB, ce qui s'est traduit, en France, par l'interdiction, aujourd'hui effective, des biobanques privées. La notion de publicité mensongère stigmatisée dans cet avis reste d'actualité et doit même de nos jours être renforcée.

Dans cet avis de 2002, le CCNE souligne, toutefois, que « *la vérité scientifique est toujours incertaine mais le droit toujours adaptable* » : Cette prudence se trouve maintenant justifiée par les perspectives ouvertes (voir chapitre IV) par certaines pratiques de médecine réparatrice, néonatale en particulier, qui conduisent le présent avis à atténuer plusieurs réserves émises il y a dix ans.

II – Statut du placenta et de ses annexes et le recueil de leurs produits

La tradition veut que, dans les civilisations occidentales, le placenta et la partie du cordon qui lui reste attachée, après sa section pratiquée dès la naissance, soient devenues des « res derelictae »

²⁶ Avis N° 74 du CCNE du 12 Décembre 2002 « sur les biobanques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche » :

- mentionnait l'existence de biobanques solidaires d'unités d'UCB recueillies par ponction de la veine du cordon clampé et par gravité, le placenta étant encore en place dans la cavité utérine ; ces biobanques étaient alors destinées à un usage allogénique de greffes de moelle, le plus souvent chez des enfants.
- recommandait aux pouvoirs publics d'augmenter le nombre des maternités susceptibles de procéder au recueil du sang issu du cordon comme le nombre et les capacités des banques publiques ainsi que leur coordination ;
- soulevait la question du manque de solidarité et de justice relatif au recueil du sang placentaire à visée purement autologue. Il critiquait donc le principe de biobanques de sang de cordon destinées au seul usage « autologue » en précisant que le nombre d'indications thérapeutiques du sang recueilli à cette fin était alors infinitésimal ;
- soulignait que les indications d'usage des cellules souches pour une médecine de réparation en situation autologue, à partir des cellules souches non hématopoïétiques issues du sang de cordon étaient encore très peu étayées et restaient du domaine de la recherche ;
- admettait cependant que « *dans l'hypothèse où l'évolution scientifique apporterait des éléments encourageants dans le futur, mais inexistantes dans le présent, il appartiendrait au politique d'organiser les conditions d'égal accès aux soins de sorte que la tension entre l'égoïsme et la solidarité soit réduite au maximum* ». L'évolution scientifique depuis dix ans justifie pleinement, aujourd'hui, cette réserve de précaution du CCNE parce que le paradigme a changé ;
- mettait en garde, par ailleurs, sur le fait que le recueil du sang du cordon effectué par le personnel soignant médical et non médical des maternités, placenta en place, dans la salle d'accouchement, faisait courir des risques non négligeables, tant au nouveau né qu'à sa mère parturiente, en distrayant le personnel soignant de sa tâche primordiale qu'est l'aide à l'accouchement, la surveillance du post partum immédiat de la mère et les soins néonataux du nouveau né.

c'est à dire des « choses ayant fait partie du corps » de la mère mais qui seront « abandonnées » par elle après l'expulsion de « la délivrance », cela implique et oblige même réglementairement²⁷ de les traiter comme des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Cependant, il y a peu encore, les placentas et leurs annexes étaient récupérés dans les maternités par des tiers pour un usage industriel et commercial tant médicamenteux (immunoglobulines en particulier) que cosmétique²⁸ ce qui allait à l'encontre de l'esprit général des avis N° 21, 25, 77 et 93 du CCNE²⁹. Cette pratique reposait, toutefois, sur un principe ancestral qu'un bien « abandonné », en l'occurrence le placenta et ses annexes, l'est à l'égard de tous, sans exclusion de quiconque et peut être approprié par un tiers.

Après la naissance, un temps notable (d'environ 15 à 30 minutes) s'écoule avant l'expulsion de la « délivrance » par contraction du muscle utérin qui chasse le placenta et ses annexes hors de la cavité utérine et marque la séparation définitive de la « délivrance » d'avec la mère.

Durant ce temps où le placenta, ses annexes et le cordon restent dans la cavité utérine, ils demeurent partiellement oxygénés par le sang artériel maternel parvenant au placenta. Ce qui deviendra la « délivrance » après expulsion de la cavité utérine, fait encore « partie » du corps de la mère bien qu'ayant une origine fœtale indissociable du nouveau né.

Ce temps peut être assez long pour que l'on puisse prélever le sang issu du fœtus avant la naissance et encore contenu dans les vaisseaux du cordon après arrêt de la circulation artérielle du nouveau né vers le placenta. Ce sang est encore partiellement oxygéné par la parturiente via le placenta encore en place. Un obstétricien ou une sage femme recueille manuellement par ponction de la veine, ou par gravité entraînant l'écoulement, lors de la section du cordon, le contenu de la veine et des deux artères. Quelle que soit sa modalité, le recueil se fait dans des conditions d'asepsie rigoureuse, vers des contenants stériles appropriés fournis par l'Établissement français du sang (EFS).

En France, ce prélèvement est communément fait par un personnel soignant, appartenant au personnel actif dans la salle de naissance et spécifiquement formé à cette manipulation. Ces praticiens doivent effectivement être recrutés parmi le personnel de cette salle pour d'évidents problèmes de sécurité : ce lieu prévu pour l'accouchement doit obéir à des règles strictes d'asepsie, pour la protection tant de la mère que du nouveau né.

Les procédures de recueil du sang du cordon par le personnel actif dans la salle de naissance

²⁷ En salle de naissance le placenta et ses annexes, une fois leur intégralité vérifiée, sont placés dans un bac réceptacle spécifique comportant toutes les compresses utilisées. Le tout doit suivre le cheminement réglementé des « DASRI » (déchets d'activité de soins à risques infectieux) en vue de leur destruction par incinération contrôlée.

²⁸ *"Dire que le corps humain est hors commerce ou encore hors marché, c'est formuler deux propositions complémentaires : d'une part le corps de l'homme ou l'un de ses éléments ne peuvent être l'objet d'un contrat, d'autre part il ne peut être négocié par quiconque".* Ce qui implique la gratuité, le caractère non lucratif des opérations subséquentes, le respect du donneur, l'intérêt du malade.

Toute dérogation par exemple au motif que le sang est un tissu renouvelable dont une soustraction limitée ne peut être source de préjudice porterait atteinte à une règle qui assure la protection de la dignité humaine.

Après le sang, tous les tissus et organes risqueraient ainsi de devenir objets de commerce.

L'avis N° 25 du CCNE du 24 Juin 1991 mentionne l'avis N° 21 du 13 Décembre 1990 sur la non commercialisation du corps humain ou de ses parties

²⁹ Avis N° 21 du CCNE "sur la non commercialisation du corps humain" : 13 décembre 1990

Avis N° 25 du CCNE "sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. (Problèmes des "banques de l'ADN, des "banques" de cellules et de l'informatisation des données). 24 juin 1991.

Avis N° 77 du CCNE sur « les problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : biobanques, bibliothèques » : 20 Mars 2003

Avis N° 93 du CCNE sur « sur la commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires ». 22 Juin 2006

pourraient apparaître en contradiction avec le rôle prioritaire de ce personnel qui est de prendre soin de la mère et du nouveau né. On ne saurait tolérer de conflit d'intérêt entre le recueil du sang du cordon (surtout s'il s'avérait être rémunéré) et l'attention soignante due à la mère comme à son nouveau né. La levée d'une telle contradiction, éthiquement manifeste, implique l'attribution d'emplois supplémentaires dans les maternités accréditées, participant au programme de recueil de sang du cordon. Outre son exigence éthique, une telle mesure permettrait d'augmenter la motivation des personnels impliqués et, partant, le nombre d'USB récoltées et rendues disponibles en France.

Le sang recueilli est ensuite et extemporanément traité, hors de la salle d'accouchement, par un personnel dédié qui doit en séparer par centrifugation la couche de sédimentation (dite « buffy coat ») contenant les cellules leuco plaquettaires et les cellules souches³⁰. Les cellules contenues dans cet ensemble³¹ sont majoritairement des cellules souches hématopoïétiques en assez grand nombre, des cellules souches endothéliales et des cellules souches mésenchymateuses en nombre beaucoup plus restreint de l'ordre de seulement 0,2%. Le recueil ainsi obtenu doit faire l'objet d'études biologiques rigoureuses, selon un protocole consensuel, pour évaluer si l'ensemble de cellules recueillies a toutes les caractéristiques **qualitatives** permettant d'en faire un usage thérapeutique à destinée hématologique prédominante ou de médecine de réparation dite régénérative³². Les hématologues y ajoutent des critères **quantitatifs**³³ requis spécifiquement pour en faire une unité d'UCB à usage de substitution allogénique de moelle.

Parallèlement, des prélèvements séparés de petites quantités de sang de cordon sont réalisés pour différentes analyses biologiques, au premier rang desquelles le phénotypage HLA³⁴.

L'entrée en biobanque publique, après un certain nombre de contrôles³⁵, marque la phase finale de cette procédure dont les coûts globaux sont très élevés.

Le recueil du sang de la veine ou des vaisseaux du cordon, effectué placenta encore en place, est, logiquement, considéré comme un « don » de la mère, puisque ce placenta fait encore « partie » d'elle. Le respect de l'autonomie et du désir maternel de solidarité et de justice, requiert d'obtenir, avant même le début de l'accouchement, le consentement « éclairé » et écrit de la parturiente pour que puisse être effectué ce don de sang du cordon. S'il est également envisagé de recueillir des cellules souches mésenchymateuses de la paroi du cordon ou du placenta à des fins de recherche fondamentale ou préclinique, il est nécessaire, de surcroît, de s'assurer du consentement spécifique de la mère, ou au moins de l'expression formelle de son non refus, au nom du respect de la dignité de la personne et de son corps, même s'il s'agit d'éléments cellulaires ayant fait partie, en l'occurrence, du nouveau né.

Il semble être particulier à la France que la majorité des recueils de sang placentaire et fœtal issu du cordon soit réalisé dans les salles de naissance par des obstétriciens ou des sages femmes, certes

³⁰ Une centrifugation fait descendre les globules rouges vers le fond du récipient. Les cellules leuco plaquettaires et les cellules souches sédimentent au dessus du culot de globules rouges. Le plasma dépourvu de cellules constitue le surnageant. La manipulation consiste à éliminer par pipetage le plasma puis à aspirer séparément la couche de cellules leuco plaquettaires et de cellules souches en veillant à ne pas aspirer de globules rouges. C'est une technique délicate demandant un savoir faire technique et dont dépend la qualité du recueil des cellules d'intérêt.

³¹ Dénommé « buffy coat » en anglais et par convention de façon l'internationale.

³² Voir la note sur les cellules souches mésenchymateuses et la médecine régénérative (annexe 3)

³³ Au moins deux millions de cellules portant le marqueur CD 34 + par unité d'UCB.

³⁴ Voir la note en annexe 4.

³⁵ Si tous les critères qualitatifs sont réunis, seront effectués la cryoconservation des cellules souches recueillies et leur enregistrement pour en assurer la traçabilité, en particulier en ce qui concerne l'unité d'UCB. Puis, après un temps de quarantaine destiné à s'assurer de l'absence d'agents infectieux transmissibles, on procédera à l'entrée de l'unité d'UCB sur le registre des greffons de moelle disponibles, si les critères quantitatifs exigés par les hématologues sont respectés.

dûment formées à cet acte, mais pendant le temps où le placenta est encore en place.

Selon Éliane Gluckman, dans beaucoup d'autres pays, la récolte du sang du cordon aussi bien que des autres produits placentaires est communément réalisée après l'expulsion de la délivrance et dans un local distinct de la salle d'accouchement par un personnel dédié. Avant que la délivrance ne puisse être utilisée, les sages femmes doivent impérativement en faire un examen minutieux afin de s'assurer de son intégralité : placenta dans son ensemble comme la totalité de ses annexes afin de vérifier que rien ne reste dans la cavité utérine. C'est une des missions incontournables de ce personnel soignant ; elle réclame un temps notable pendant lequel l'ensemble des cellules présentes dans la délivrance cesse d'être oxygéné et peut s'en trouver altéré.

Cet examen ayant donné satisfaction, le placenta et ses annexes peuvent être portés, dans un conditionnement stérile adapté, dans une salle distincte de la salle d'accouchement. Dans ces conditions, le personnel soignant participant à la surveillance du travail, à l'accouchement proprement dit et à la délivrance de la parturiente n'est pas impliqué par la récolte du sang du cordon, ce qui est important sur un plan éthique³⁶.

Cependant, les cellules souches recueillies dans ces conditions pourraient avoir souffert d'un temps relativement long de sous oxygénation, et avoir perdu une partie de leur viabilité, de leurs propriétés thérapeutiques ou de leurs qualités pour la recherche³⁷.

On voit donc bien, comme cela a été discuté plus haut, que procéder à l'activité de recueil du sang issu du cordon, le placenta étant en place, a un inconvénient majeur : celui de *pouvoir* faire perdre de vue la surveillance étroite de la mère et du nouveau né dans l'immédiat "post accouchement". Si elle est peut-être techniquement justifiée, cette activité vient en ajout des tâches du personnel de la salle de naissance³⁸. Certains professionnels estiment inadmissible que la coexistence d'objectifs se fasse potentiellement au détriment du travail soignant qui doit être totalement dévolu à la mère parturiente et son nouveau-né, dans la salle de naissance.

C'est pourquoi le CCNE considère que le travail supplémentaire de recueil du sang du cordon, en maternité publique ou privée, ne saurait, au plan éthique, se faire « à moyens humains constants ». Les excédents de commercialisation pratiqués par les biobanques allogéniques publiques pourraient être mobilisés pour pallier l'augmentation de masse salariale induite par cette nécessité éthique.

En résumé de ce deuxième chapitre :

- depuis dix ans l'intérêt, l'efficacité et la nécessité des biobanques publiques bénéficiant du recueil des cellules souches hématopoïétiques à partir du sang issu du cordon se sont objectivement affirmés. En application du principe de non nuisance, il serait conforme aux attentes en matière d'éthique de tout mettre en œuvre pour en augmenter le nombre, afin de réduire à son strict minimum celui des dons de cellules souches hématopoïétiques par des volontaires sains dont l'indication, selon les transplantateurs d'oncohématologie, restera néanmoins tout à fait pertinente dans de nombreux cas.
- La nécessité d'augmenter, dans les biobanques allogéniques fondées sur la solidarité, le nombre d'unités d'UCB utilisables comme substitut de greffons de moelle osseuse, et échangeables aux plans national et international, s'est amplifiée. Cela devient même aujourd'hui une « ardente obligation » pour les maternités et les biobanques solidaires.
- Le recueil du sang du cordon, s'il continue - comme aujourd'hui - à être effectué en salle de naissance, doit imposer aux tutelles des établissements de soins de fournir des moyens humains supplémentaires aux maternités accréditées incluses dans ce

³⁶ Par la suite, l'acheminement du placenta et de ses annexes vers un lieu d'incinération relève de la réglementation des déchets d'activité soignante à risque infectieux (DASRI).

³⁷ On peut noter à ce sujet que des cellules souches notamment hématopoïétiques sont présentes dans l'organisme de l'adulte, dans des « niches » où règne une pression partielle d'oxygène faible, c'est à dire, en état de relative hypoxie qui ne nuit pas à leurs propriétés ou à leur viabilité.

³⁸ Voir la note fournie par le Pr Francis Puech (annexe 5).

- programme d'utilité nationale.
- Dans ce cas, tout le personnel médical et sage femme de la maternité accréditée doit avoir reçu une formation appropriée pour recueillir, dans les meilleures conditions possibles, le sang issu du cordon chaque fois qu'a été obtenu le consentement maternel.
 - Tous les gynécologues et obstétriciens, toutes les sages femmes doivent participer le plus tôt possible, lors du suivi de la grossesse, à l'information exhaustive de la mère sur les possibilités thérapeutiques et scientifiques ouvertes par le recueil du sang du cordon mais aussi par celui des autres cellules souches du placenta et de ses annexes.
 - Le consentement « éclairé » de la future mère, notifié par écrit, doit être obtenu pour permettre d'effectuer tous les prélèvements envisagés.

III - Nature des banques de conservation des produits issus du recueil du sang du cordon et du placenta comme de ceux de la paroi du cordon

Le stockage des échantillons biologiques humains et des données personnelles qui leur sont associés à des fins de traçabilité s'organise au sein de biobanques. En dépit des espoirs soulevés par les biobanques en médecine, leur gestion met en avant des questionnements éthiques et soulève des interrogations sur, par exemple, la nécessité de politiques de réglementation des intérêts économiques, des utilisations commerciales potentielles de données issues de la recherche sur des cellules cédées par les biobanques (y compris les brevets), du financement du secteur privé, de la propriété des échantillons et de la gestion du partage³⁹.

Dans son avis N°77⁴⁰ de 2003 relatif aux questions éthiques soulevées par les collections de matériel biologique et les données d'information associées, le CCNE envisageait déjà l'utilisation de deux termes : biobanques et biothèques. A la différence de celui de biothèque, le terme de "biobanque" laisse penser que les collections d'échantillons biologiques humains peuvent devenir des instruments de pouvoir ou de transaction économique. Il est à noter que les biobanques sont un exemple particulier de centres de ressources biologiques définis par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) qui les a dotées d'un code de bonnes pratiques en 2007

Dans le contexte d'une contribution à l'intérêt public, on peut considérer comme un don l'acte de permettre à des biobanques de recueillir du matériel biologique. Ce qui est valable pour le sang de cordon devrait l'être pour les produits recueillis à partir de la « délivrance ». Le don fait alors partie d'une forme généralisée de réciprocité en ce sens que l'acte de donation contribue au bien commun.

Une étude menée en France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni sur la sensibilisation des femmes enceintes au sujet des cellules souches issues du sang du cordon ombilical, et sur celle de leurs attitudes sur les options de conservation dans des biobanques révèle une forte préférence⁴¹ pour les banques solidaires, préférence fondée sur des valeurs communes telles que la bienfaisance

³⁹ Onisto M, Ananian V, Caenazzo L. Biobanks between common good and private interest: the example of umbilical cord blood private biobanks. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2011 Aug 9 (online E pub ahead of print).

⁴⁰ Avis N° 77 du CCNE sur les « problèmes posés par la collection de matériel biologique et les données d'informations associées « biobanques » et « biothèques » : 20 Mars 2003

⁴¹ L'attitude des femmes enceintes ne serait donc pas, en soi, un obstacle à une expansion rapide des biobanques allogéniques dans ces pays de l'UE. Le choix des futures mères en matière de biobanques ne semblent pas être corrélés avec le revenu des ménages. Selon un travail de G. Katz cité par Marie Thérèse Hermange dans son rapport au Sénat en 2008 (voir note N°8), 98% des femmes interrogées souhaiteraient que le sang du cordon de leur enfant à naître puisse être stocké et utilisé plutôt que détruit. 75% souhaiteraient, de façon altruiste et solidaire, que ce soit dans des biobanques solidaires et 23% le souhaiteraient dans des banques « mixtes » familiales et solidaires, afin de réserver éventuellement à leur enfant le bénéfice potentiel des cellules souches provenant du sang de leur cordon ombilical à la naissance.

et la solidarité liée à la mise en commun des moyens thérapeutiques obtenus⁴².

L'étendue du marketing commercial des biobanques de sang de cordon dans les médias souligne l'importance du rôle des obstétriciens dans la sensibilisation des femmes au début de leur grossesse par des informations médicales claires, loyales, scientifiquement fondées et probantes, sur les options de choix de la nature autologue, allogénique solidaire, allogénique familiale ou familiale et solidaire des biobanques⁴³.

Les biobanques de sang du cordon ombilical à visée autologue, de statut privé à but lucratif, s'inscrivent dans une perspective radicalement différente. Leur utilité, depuis qu'elles existent, n'apparaît pas évidente en raison de la faible, sinon infime, utilisation de sang de cordon à des fins autologues réalisée jusqu'à présent. Du fait de défaut(s) de procédure, hors consensus, du traitement du sang de cordon par ces biobanques à usage autologue et privé, il n'est pas sereinement envisageable, aujourd'hui et pour le bien commun de la société, de faire usage de leurs unités d'UCB pour des allogreffes de moelle : le sang du cordon ainsi recueilli est donc perdu pour tout le monde. Le CCNE reste donc sur ses positions affirmées en 2002, d'autant plus que des publicités déloyales et non scientifiquement prouvées sur ce type de biobanques n'ont pas cessé, encourageant les futures mères à des attitudes jusqu'à présent illogiques et non solidaires.

Néanmoins, des utilisations autologues, dans des domaines encore expérimentaux aujourd'hui, pourraient voir le jour en médecine réparatrice, néonatale ou plus tardive dans la vie. Dès lors que les résultats expérimentaux seraient avérés par des publications incontestées, cela conduirait à atténuer l'affirmation d'inutilité des biobanques de cellules souches à visée thérapeutique autologue.

Bien différent est le problème posé par de nouvelles indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques pour traiter des hémoglobinopathies congénitales très invalidantes comme la thalassémie ou la drépanocytose. Ces hémopathies entraînent une anémie et de nombreuses complications. La destruction de la moelle osseuse dès le jeune âge puis sa substitution par des unités d'UCB HLA compatibles, provenant d'un donneur apparenté indemne de la maladie, permettent de guérir l'hémopathie. Des banques d'unités d'UCB provenant des frères et sœurs du patient sont, de fait, devenues raisonnablement souhaitables et souhaitées par de nombreux hématologues.

Ces arguments militent en faveur d'un système fondé prioritairement sur la solidarité. Il pourrait seul garantir une offre suffisante pour assurer les besoins de matériel biologique nécessaires à l'alimentation des biobanques de cellules souches hématopoïétiques provenant du sang du cordon ombilical.

La réglementation française sur le recueil des produits du cordon et du placenta, citée par Madame Marie-Thérèse Hermange⁴⁴, montre bien que toutes les précautions sont prises pour que les unités d'UCB stockées en France soient au plus haut niveau individuel de qualité et de volume, par comparaison aux autres pays disposant de biobanques de sang de cordon. Ces unités françaises d'UCB répondent parfaitement au consensus international⁴⁵ ce qui renforce l'obligation d'en

⁴² Katz G, Mills A, Garcia J, Hooper K, McGuckin C, Platz A, Rebullia P, Salvaterra E, Schmidt AH, Torrabadella M. Banking cord blood stem cells: attitude and knowledge of pregnant women in five European countries. *Transfusion*. 2011;51(3):578-86

⁴³ Pourtant, selon Nico Forraz, le nombre de biobanques allogéniques publiques serait de l'ordre de moins de 56 000 dans le monde (moins de dix en France) alors que les banques privées, à visée purement autologue ou parfois aussi solidaires seraient largement plus nombreuses.

⁴⁴ Rapport au Sénat N°79 du 4 Novembre 2008 sur « le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical » p.25-26

⁴⁵ World Marrow Donors Association (WMDA) Combined Private and Public Banking of Cord Blood and other

augmenter le nombre et la diversité.

La rareté des unités d'UCB disponibles en France trouve aussi une raison matérielle : la non introduction en banque des produits du sang du cordon est le fait de défaut(s) technique(s) dans la procédure. Les données, citées par Francis Puech lors de son audition, indiquent que, par exemple, dans une maternité publique d'assez grande activité, effectuant 5500 accouchements par an, les mères ayant pourtant exprimé leur volonté et leur consentement, on ne peut recueillir habituellement pour des raisons techniques, incluant la pratique de césariennes, le sang du cordon que dans environ 2500 à 2800 cas, soit dans près de la moitié des naissances. De plus les volumes obtenus ne sont suffisants, pour en faire des unités d'UCB dans les laboratoires compétents, que dans 30% des cas. Finalement, seuls 10% environ des unités recueillies ont toutes les caractéristiques permettant d'en faire des unités d'UCB ; ces données aboutissent à ce qu'environ cinq à dix pour cent des accouchements, ayant eu lieu dans une maternité accréditée, permettraient de faire une unité d'UCB répertoriée pour un usage collectif (c'est à dire 275 à 350 unités d'UCB par an, dans le cas cité ci-dessus). Un minimum de 60 maternités agréées de cette dimension, coordonnées avec une biobanque reconnue, est nécessaire pour parvenir à un objectif d'environ 20 000 unités d'UCB recueillies chaque année, objectif qui permettrait d'obtenir à moyen terme un stock souhaitable et souhaité par les spécialistes, à l'état stable, de plus de 50 000 UCB, comportant la plupart des phénotypes HLA nécessaires aux besoins français de greffes de moelle.

Un autre problème n'incite pas les établissements hospitaliers ayant des maternités à se mobiliser pour le développement de ces biobanques : en l'état actuel de la réglementation, la rémunération forfaitaire des établissements comportant des maternités accréditées est de 90 € par prélèvement, alors que les coûts exposés en temps passé et en consommables divers sont de l'ordre de 200 €, valeur ne prenant pas en compte l'augmentation de masse salariale exigée par le plus grand nombre de personnel nécessaire à la sécurité sanitaire de la salle de naissance⁴⁶.

Par la suite, l'ensemble de la procédure conduisant à l'entrée en registre et en biobanque des unités d'UCB coûte, pour un greffon, une somme de l'ordre de 2 000 €. Le prix de cession en France des unités d'UCB est de 8 300 € compte tenu des frais de conservation.⁴⁷ Lorsque ces unités sont cédées à des centres de greffes étrangers le prix est fixé à 14 500 €. Par comparaison, le prix correspondant, payé à l'importation, de ces unités, est de l'ordre de \$ 25 000 et parfois plus, pouvant atteindre plus de \$ 45 000.

En résumé de ce troisième chapitre :

- Il n'y a pas plus de raisons en 2012 qu'en 2002 d'envisager l'autorisation et le développement de biobanques d'unités d'UCB à visée exclusive de substitution de moelle autologue, de nature privée à but lucratif, dans la seule indication de l'autogreffe de moelle éventuelle. Elles ne sont pas souhaitées par l'immense majorité des futures mères interrogées. La publicité, non fondée sur des données scientifiques avérées, pour d'autres usages des recueils de cellules souches autologues renforce cette position du CCNE.
- Cependant des utilisations autologues, dans des domaines encore expérimentaux, mais déjà assez prometteuses en médecine de réparation, néonatale ou plus tardive dans la vie, conduisent à atténuer l'affirmation de totale inutilité de biobanques à visée autologue. Toutes les unités d'UCB conservées, quelle que soit la nature de la biobanque et quel que

related products.

⁴⁶

Voir annexe 5 pour l'évaluation du nombre d'emplois supplémentaires nécessaires pour le fonctionnement en toute sécurité des maternités accréditées.

⁴⁷

Ce prix est fixé à un niveau très élevé par rapport au coût de production pour permettre de financer l'extension des maternités et des banques françaises

soit son statut financier envisagé, **doivent obéir aux mêmes standards internationaux de recueil, de procédure, de qualité et de volume.**

- L'indication d'utiliser deux, voire trois unités d'UCB, provenant de donneurs réputés HLA identiques, pour traiter un adulte par greffe de moelle est devenue une éventualité parfaitement crédible et déjà mise en œuvre par certaines équipes d'oncohématologie.
- Il est s'avère donc indispensable d'augmenter le nombre de maternités accréditées en France à un minimum de soixante⁴⁸, pour atteindre l'objectif d'avoir rapidement 50 000 unités d'UCB répertoriées, disponibles, de qualité certaine et utilisables comme allo greffons de cellules souches hématopoïétiques en France ou à l'étranger.
- Est apparue, depuis 2002, une indication nouvelle d'allo greffe de moelle hématopoïétique intra familiale : il s'agit de certaines hémoglobinopathies congénitales génétiquement transmises, ce qui fait souhaiter par certains la création de biobanques allogéniques « familiales⁴⁹ ».
- Ces biobanques à caractère familial ne sauraient être exclusivement privées, compte tenu, notamment, de la pauvreté habituelle de la population majoritairement concernée par ces cas (principes éthiques de justice et de solidarité).
- Le cas des banques familiales pour un usage allogénique mérite, par définition, d'être clairement séparé de celui des biobanques à visée purement autologue et d'être traité de façon spécifique. La charge des frais engagés par ces biobanques familiales devrait pouvoir être au moins en partie d'ordre public.
- Le souci d'efficacité rend souhaitable que ces biobanques familiales (dont les unités d'UCB ne seront pas utilisées, s'il n'existe pas dans la fratrie d'enfant atteint de l'hémopathie congénitale redoutée), puissent devenir « solidaires » à des fins d'allogreffes extra-familiales.

IV - Recueil, usage et stockage éventuel des cellules souches mésenchymateuses voire endothéliales, issues du cordon et du placenta

Les données récentes sur les potentialités thérapeutiques des cellules souches mésenchymateuses présentes dans le placenta et dans la partie moyenne de la paroi du cordon suggèrent fortement qu'une recherche fondamentale sur ces cellules soit poursuivie parallèlement à une recherche pré clinique puis clinique. Cela revient à poser, sous une forme différente, la question de l'opportunité de développer de puissants plateaux techniques⁵⁰ pour le traitement des produits cellulaires du placenta et du cordon obtenus, de préférence, après la "délivrance" et la vérification de l'intégralité de ses composantes.

Parmi les potentialités thérapeutiques des cellules souches mésenchymateuses ayant cette origine, on peut retenir des rôles avérés, anti inflammatoire et anti réaction greffon contre l'hôte, ce qui fait leur intérêt en greffe de moelle et rend nécessaire de disposer du résultat du phénotypage HLA⁵¹ avant leur entrée en biobanque.

Le recueil de ces diverses cellules souches, issues de la "délivrance" avant qu'elle ne soit détruite, peut se faire indépendamment de ou consécutivement au recueil du sang du cordon. Le recueil

⁴⁸ A fin Mars 2012 il existe en France dix biobanques d'unités d'UCB fonctionnelles associées à soixante maternités publiques ou privées assurant 130 000 naissances par an. Le stock disponible d'unités d'UCB validées et disponibles est d'environ 16500 soit deux fois plus qu'il y a deux ans.

⁴⁹ Voir annexe 2 pour les définitions des biobanques

⁵⁰ Ces plateaux techniques, de statut à définir, public, privé, à but non lucratif, voire privé à prix fixés par l'administration, auraient pour objet d'être partagés par des équipes de recherche, voire des équipes soignantes impliquées dans leur usage en recherche clinique. Ils devraient être complètement séparés des biobanques d'unités d'UCB.

⁵¹ Elles pourraient aussi potentialiser la prise du greffon en fournissant les cellules stromales indispensables à la différenciation des cellules souches hématopoïétiques parvenues dans les « niches » de la moelle osseuse.

provenant de la délivrance rend nécessaire que celle-ci ait été transportée dans un contenant stérile, et doit être effectué dans une salle distincte de la salle d'accouchement par un personnel dédié, différencié du personnel soignant de la maternité. La traçabilité et le phénotype HLA des cellules souches mésenchymateuses, obtenues à partir du même cordon qu'une unité d'UCB, pourrait revêtir éventuellement un intérêt particulier pour un usage ultérieur, tel que le traitement d'un rejet ou d'une GVH dans le cas d'une greffe de moelle, mais aussi, le cas échéant, en médecine régénératrice chez le même receveur.

Le recueil du sang du cordon a objectivement la signification d'un don et requiert un consentement maternel. Sur un plan éthique, la question se pose de savoir si est nécessaire le consentement spécifique de la mère au recueil de cellules souches pouvant être obtenues par le traitement des « *res derelictae* ». Le CCNE attire l'attention sur le fait que les caractères de non nuisance, de pertinence, de bienfaisance et de justice convergent en faveur d'un tel consentement. C'est pourquoi il estime que le simple non refus de la mère pourrait aussi être accepté. Ce consentement (par non refus), pourrait être demandé simultanément à celui du don de sang du cordon par le personnel soignant suivant cliniquement le déroulement de la grossesse.

Pour la plupart des auteurs, les cellules souches mésenchymateuses, issues de la périphérie du cordon voire des annexes placentaires, sont techniquement faciles à obtenir et à mettre en culture après la délivrance. Elles sont faciles à prélever hors de la salle d'accouchement. Elles ont la propriété d'être un ensemble hétérogène de cellules, comme le sont les cellules souches mésenchymateuses provenant de la moelle osseuse ou du tissu adipeux, voire du sang du cordon⁵².

Les organismes de recueil et de traitement de ces cellules souches pourraient placer leurs produits dans des biobanques d'accès collectif pour le traitement par des cellules souches mésenchymateuses des incidents de greffes de cellules souches hématopoïétiques en oncohématologie. Ces organismes pourraient aussi offrir leurs produits de recueil par le truchement de bibliothèques spécifiques à usage de recherche principalement fondamentale et préclinique.

L'Académie de Médecine a rendu, à deux reprises en 2010⁵³, des avis adoptés à l'unanimité et solidement documentés, sur les espoirs que faisait naître l'usage thérapeutique potentiel des cellules souches mésenchymateuses en général mais plus particulièrement de celles en provenance du placenta et de la gelée de Wharton. En revanche, le rôle additionnel des cellules souches endothéliales provenant aussi de la paroi du cordon n'a pas encore fait l'objet d'un grand nombre d'expérimentations publiées.

Il existe, par ailleurs, une abondante littérature⁵⁴ sur les cellules souches mésenchymateuses en général. Les cellules souches spécifiques des produits placentaires et du cordon justifient la remise en chantier des problèmes éthiques posés par l'utilisation de ces composants de la "délivrance".

52

Elles sont :

- immatures,
- à haut potentiel prolifératif et, en général, multi voire pluripotentes, pouvant conduire en culture à des lignées stables,
- capables de s'autorenouveler à l'identique ou de se renouveler en mitoses asymétriques donnant pour moitié des cellules identiques dans toutes leurs propriétés et pour moitié des cellules capables de s'engager dans une différenciation tissulaire,
- flexibles par essence, c'est à dire capables de se mettre en quiescence en cas d'hypoxie ou au contraire de se multiplier en fonction de conditions d'environnement tissulaires encore à préciser,
- de faible immunogénicité et douées de propriétés anti inflammatoires.

53

a) Les cellules souches du cordon et du placenta : de la recherche aux applications thérapeutiques rapport 10-1.J.Caen. Bull Acad Nale Méd 2010, 194, N°1, 141-152 b) Cellules souches et perspectives thérapeutiques, rapport 10-12. J.Y. Legall et R. Ardaillou Bull Acad Nale Méd 2010, 194, N°8, 1601-1620.

54

Voir à ce sujet l'éditorial de Bruno Péault et l'ensemble des articles coordonnés dans le N° 12, volume 26 de Médecine Sciences de Décembre 2010.

Les travaux de l'équipe du Pr Zong-Chao Han cités par Jacques Caen dans son rapport à l'Académie de Médecine⁵⁵, tendent à montrer qu'il est possible de recueillir dans périphérie du cordon et du placenta un grand nombre de cellules souches mésenchymateuses. Celles ci ont la propriété de donner, en culture appropriée, des lignées stables (cette terminologie est contestée par certains hématologues), ce qui ne semblerait pas être le cas de cellules mésenchymateuses ou endothéliales provenant du sang issu du cordon lui même, voire des cellules souches mésenchymateuses mésangiales de la graisse ou de la moelle osseuse prélevées chez des adultes.

Ces faits prennent leur importance scientifique dans la mesure où ils ont été reproduits par d'autres équipes, notamment en France à l'Institut de recherche en sûreté nucléaire (IRSN) en collaboration avec le centre de recherche de l'hôpital Percy ou à Lyon par l'équipe du Dr Nico Forraz à l'Institut de recherche en thérapie cellulaire de Lyon – Saint Priest.

L'observance des procédures et le traitement des échantillons cellulaires recueillis dans les maternités agréées devraient pouvoir se faire grâce à un nombre restreint de plateaux techniques dédiés et bien équipés⁵⁶. Ces plateaux devraient pouvoir être partagés par plusieurs équipes et éventuellement fournir en lignées de cellules souches mésenchymateuses des biobanques publiques en assurant la traçabilité et la qualité des échantillons cellulaires obtenus et permettant de les inscrire dans les registres appropriés.

Les autres échantillons pourraient être obtenus par des équipes de recherche et entrer dans des biothèques à usage exclusif de recherche financés spécifiquement par le budget civil de recherche et développement (BCRD)

Les publications scientifiques disponibles sur les propriétés des cellules souches mésenchymateuses provenant du cordon et du placenta sont pour certaines d'une crédibilité indiscutable. Il en va de même pour certaines de celles produites dans le cadre de la médecine réparatrice dite régénératrice publications qui portent encore sur de petits effectifs et impliquent la poursuite des travaux déjà attestés⁵⁷. Leur nombre est encore insuffisant. Certaines n'apportent pas assez de critères de reproductibilité pour qu'on considère leurs résultats comme aussi définitifs que ceux concernant les cellules souches issues du sang de cordon et pour qu'ils puissent être introduits, au-delà même de la recherche clinique, en thérapeutique. Toutefois, à la lueur des faits déjà établis, le recueil des cellules souches non hématopoïétiques des produits de la paroi du cordon et des autres structures du placenta pourrait devenir plus systématique compte tenu de leur importance potentielle, sinon actuelle, en recherche fondamentale et appliquée.

Les cellules souches mésenchymateuses collectées à partir du cordon et du placenta ont l'avantage d'être jeunes, au moins multipotentes et probablement même pluripotentes. Elles ont un potentiel au moins comparable à celui des cellules iPS ("induced pluripotent stem cells" ou cellules souches pluripotentes induites) obtenues par modification génétique de cellules mésenchymateuses prélevées dans de la graisse d'individus adultes. Elles ont l'avantage par rapport aux cellules iPS d'être jeunes et surtout immunonaïves, c'est à dire qu'elles n'ont pas encore été « compromises » par leur environnement⁵⁸, ce qui leur confère un statut spécifique au sein de l'ensemble des cellules souches.

55 J. Caen. Bull Acad Nale Méd 2010, 194, N°1, 141-152.

56 Il pourrait être envisagé que ces plateaux techniques facturent leurs prestations à prix coûtant, incluant les amortissements, la maintenance, les consommables et la rémunération justifiée du capital, sous contrôle public strict si ces plateaux devaient être de statut privé.

57 Voir Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. Cell Prolif. 2011 Apr;44 (Suppl 1):60-9, pour les références de ces publications.

58 Nico Forraz dans son audition en Section Technique du CCNE le 15 Avril 2010

Ces cellules souches mésenchymateuses de cordon et de placenta pourraient à court ou moyen terme et en fonction des résultats des recherches appliquées actuelles,

- être utilisées par les pharmacologues pour les criblages de médicaments potentiels sur des cellules d'origine humaine,
- servir à des fins de médecine régénératrice en situation autologue mais aussi allogénique HLA compatible.

Leurs usages, éventuellement autologues, comme ceux du sang du cordon autologue, actuellement en cours d'expérimentation en médecine régénératrice et réparatrice, pourraient justifier, si les données scientifiques s'avéraient dûment attestés, de revenir sur l'interdiction de biobanques à visée d'usage autologue, de caractères strictement privés.

En effet, l'administration de sang de cordon autologue a pu montrer une certaine efficacité dans les préventions ou réparation des infirmités motrices cérébrales. Le diagnostic des fentes palatines pouvant être fait grâce à l'échographie *in utero*, le recueil du sang placentaire et des cellules souches pourrait être programmé avant la naissance et la réparation chirurgicale de ce défaut congénital pourrait être considérablement améliorée par l'administration simultanée du sang provenant du cordon de l'enfant atteint ; ces procédures sont certes encore expérimentales, mais elles paraissent déjà porteuses d'espoir dans ces indications.

En résumé de ce quatrième chapitre :

- Les potentialités, en matière de recherche, des cellules souches mésenchymateuses collectées à partir de la paroi du cordon et du placenta, sont aujourd'hui attestées par de nombreux travaux scientifiques.
- Le recueil des cellules souches de la paroi du cordon devrait devenir plus systématique.
- Les cellules souches mésenchymateuses collectées à partir du cordon et du placenta sont nombreuses, peuvent être mise en culture et leur nombre être amplifié de façon efficace, voire permettre d'obtenir des lignées cellulaires stables.
- Les besoins de cellules souches pour les criblages en pharmacologie pourraient être satisfaits par l'utilisation de ces lignées cellulaires stables.
- Les espoirs que font naître leur usage en thérapeutique régénérative, tant néonatale qu'à des âges plus tardifs, méritent par eux mêmes des recherches soutenues par les agences et établissements publics à caractère scientifique et technique (EPST) de la recherche biomédicale.

V - Conclusions :

Le recueil et le conditionnement du sang issu du cordon ombilical après la naissance selon des règles internationalement reconnues font que les unités de cellules souches hématopoïétiques ainsi obtenues constituent d'excellents greffons en substitution de la moelle osseuse ponctionnée sous anesthésie générale chez des volontaires sains.

Le nombre des indications, comme des succès des greffes réalisées avec des cellules souches hématopoïétiques provenant du sang de cordon comme substitut de la moelle osseuse hématopoïétique, a augmenté depuis dix ans et leur succès leur confère **une bienfaisance manifeste**. Le nombre d'unités d'UCB disponibles en France ne correspond pas aux besoins croissants des services d'oncohématologie pratiquant les greffes de cellules souches hématopoïétiques pour pallier les aplasies médullaires induites par le traitement des leucémies.

Il est ainsi souhaitable, par **solidarité** (nationale et internationale), de promouvoir le recueil et le conditionnement du sang issu du cordon ombilical après la naissance, recueil qui est sans inconvénients directs connus, mais qui rend nécessaire de s'assurer qu'il ne nuit pas aux soins à la

mère et à l'enfant par la diversion du travail qu'il crée chez le personnel soignant des maternités. La diversité des phénotypes d'histocompatibilité, tant des donneurs que des receveurs, rend souhaitable de disposer d'un très grand nombre et d'une très grande variété d'unités de cellules souches hématopoïétiques greffables, ce qui est difficilement réalisable à l'échelle d'un seul pays. La solidarité internationale, dont bénéficie la France en matière de greffons disponibles, est un argument supplémentaire pour augmenter le nombre d'unités validées et répertoriées dans les biobanques françaises.

Par rapport au nombre annuel d'accouchements dans les maternités agréées, le faible rendement attendu du recueil de sang issu du cordon en matière d'inscription finale dans les registres des biobanques, impose d'étendre ce recueil à un très grand nombre de naissances et à une population aussi diverse qu'il est possible. L'information, précise et complète, des futures mères, aussi tôt que possible lors du suivi de leur grossesse, sur les possibilités thérapeutiques et scientifiques offertes par le recueil du sang du cordon ombilical et des autres cellules souches provenant de la délivrance, devrait permettre de respecter l'autonomie des futures mères et de faciliter leur **consentement éclairé à cet acte solidaire et juste**.

Les **autogreffes de sang placentaire** comme substitut de la moelle osseuse gardent, encore aujourd'hui, des indications rarissimes sinon nulles, donc assez 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 avérés et, partant, souvent mensongères.

Il est pertinent de favoriser la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses issues du sang de cordon, du cordon lui-même et du placenta. La richesse de ces deux derniers en ces cellules souches est très grande. Leur recueil n'offre pas de difficultés.

Les potentialités des cellules souches mésenchymateuses, tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée, sont aujourd'hui attestées par la littérature scientifique internationale.

Les espoirs donnés par les différents essais de thérapeutique de réparation, en système tant autologue qu'allogénique, sont assez importants pour souhaiter que soient promues des recherches, encore trop peu nombreuses, sur les propriétés de ces cellules souches particulières d'accès facile, et issues de tissus qui vont inéluctablement devenir un rebut destiné à être incinéré.

Dans ce contexte, le CCNE pense qu'il est éthique de :

- **Promouvoir** une vaste information auprès des femmes enceintes sur la possibilité et l'intérêt du don des produits du cordon et du placenta à la naissance et solliciter leur consentement bien avant l'accouchement, lors du suivi de la grossesse. Donner une priorité au principe du don à des biobanques solidaires ou pour la recherche.
- **Diffuser** l'information sur la possibilité et l'intérêt du don des produits du cordon et du placenta à la naissance, à tout le personnel soignant médical et non médical participant à l'activité gynéco obstétricienne.
- **Faire croître** le nombre de maternités agréées pour les prélèvements de produits cellulaires issus du sang de cordon, du cordon lui-même et du placenta. Financer à leur juste coût, par les excédents réalisés par les biobanques publiques les dépenses de matériels consommables et de masse salariale engagées par les maternités participant à ces recueils. Faire s'accroître les moyens humains dans les salles de naissances de ces maternités afin de ne pas risquer d'altérer la qualité des soins prodigués aux parturientes et aux nouveaux nés impliqués dans ces procédures.
- **Concentrer** les plateaux techniques de traitement et de conditionnement de ces produits cellulaires fonctionnant aux normes internationales. Faire contrôler leurs prix de cession par des organismes publics indépendants.

- **Exiger** de toutes les biobanques de produits du cordon et du placenta, quelles que soient leur destination et leur organisation, l'application intégrale des critères de qualité et de volume imposés par les normes consensuelles internationales pour en faire potentiellement des greffons allogéniques.
- **Favoriser** le développement de biobanques à caractère familial et solidaire en promouvant le recueil des produits cellulaires, issus du sang de cordon, du cordon lui-même et du placenta, dans les familles dont les enfants sont exposés au risque d'hémopathies congénitales génétiquement transmises.
- **Inciter** les organismes publics, détenant les informations nécessaires, à ce que soient réalisées des comparaisons du coût des choix, effectués en hématologie pour le traitement des hémopathies congénitales et malignes, selon l'option prise : greffe de moelle par des cellules souches hématopoïétiques provenant d'un volontaire sain, ou par des cellules issues d'un sang de cordon, ou absence de greffe.
- **Encourager** les institutions de recherche à faire des appels à projets, dans le domaine de la recherche fondamentale, sur l'ensemble des cellules souches provenant tant du sang du cordon que de sa paroi et du placenta ; à développer le financement public des recherches fondamentales et appliquées sur les produits cellulaires issus du sang de cordon, du cordon lui-même et du placenta. Leur suggérer parallèlement d'inciter la recherche appliquée, en particulier clinique, sur l'utilisation des différentes cellules souches issues du cordon dans son ensemble pour, par exemple, le traitement néonatal des ischémies cérébrales et des fentes palatines.

Paris, le 23 février 2012

Annexe 1

Quelques propriétés des cellules souches, en particulier de celles présentes dans le sang de cordon ombilical, de la paroi du cordon et du placenta lui même.

L'existence de cellules dites souches, qui était soupçonnée depuis les années 1950, a été mise en évidence en 1980 chez la souris⁵⁹, et 17 ans plus tard chez l'homme. Une cellule souche possède la double propriété de se différencier en cellules spécialisées de l'organisme et de se renouveler un grand nombre de fois. Ces cellules participent à la fois à l'embryogenèse et au maintien de l'organisme adulte (renouvellement et régénération tissulaire). Cela implique qu'elles sont présentes tout au long de la vie, bien que leur proportion soit moindre dans les tissus adultes que dans les tissus embryonnaires ou fœtaux.

La toute première cellule souche se forme lorsque le spermatozoïde pénètre l'ovule lors de la fécondation naturelle ou *in vitro*. Lors de sa première division, cette cellule donne naissance à deux cellules souches « *totipotentes* » c'est à dire capables de se différencier en toutes les parties de l'embryon ainsi qu'en annexes embryonnaires (placenta, par exemple), ce qui revient à dire que chacune d'elle est capable de donner à elle seule un embryon, à l'origine d'un fœtus entier, s'il parvient à un stade où il peut être implanté dans un utérus. A partir d'un certain stade de développement (« blastula »), les cellules souches ont perdu la totipotence et sont désormais « *pluripotentes* », c'est à dire qu'elles peuvent se différencier en cellules de n'importe quel tissu de l'organisme (y compris en cellules germinales), mais elles ne peuvent plus, à elles seules, donner naissance à un embryon entier. A ce stade, le clonage reproductif n'est donc plus possible sans d'hypothétiques manipulations supplémentaires qui permettraient de leur faire ré acquérir la totipotence. Les cellules souches « *multipotentes* », elles, sont capables de ne se différencier qu'en cellules issues d'un même feuillet embryonnaire⁶⁰. Elles représentent une partie des cellules souches présentes dans l'individu adulte, chez lequel on trouve également des cellules souches « *unipotentes* », c'est à dire encore plus engagées dans un processus de différenciation qui leur permet de ne produire qu'un type cellulaire.

Outre leur capacité de différenciation en différents types de tissus/cellules adultes, la propriété fondamentale des cellules souches est celle d'auto renouvellement⁶¹. Les propriétés des cellules souches dépendent de leur origine et de leur potentiel réplicatif, c'est à dire du nombre de divisions qu'elles sont susceptibles de faire *in vitro* mais aussi *in vivo*, en l'absence de tout traitement dépendant de leur « âge » (ce n'est donc pas le cas des cellules dites pluripotentes induites ou iPS). Ainsi les cellules souches embryonnaires pluripotentes après le stade de blastula auraient-elles un potentiel plus grand que celui des cellules souches adultes.

A la naissance, alors que la majorité des organes sont complètement différenciés, restent encore des cellules souches quiescentes à demeure à l'intérieur des organes ; certaines sont retrouvées dans le sang circulant à l'intérieur du fœtus et vers et depuis le placenta.

Ce sont ces cellules souches circulantes que l'on cherche à recueillir dans les vaisseaux contenant le sang du cordon ombilical dont l'acronyme international est UCB ("Umbilical Cord Blood"). Il y a, dans ce sang, représentation des cellules souches provenant des trois feuillets mais dans des proportions extrêmement différentes, au premier rang desquelles les cellules souches hématopoïétiques

⁵⁹ Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryo. Nature. 1980 ; 292 :154-6

⁶⁰ Lors de l'embryogenèse, les cellules commencent par se spécialiser en s'organisant en « feuillets embryonnaires », qui sont au nombre de trois : le plus externe, l'ectoderme, sera à l'origine de l'épiderme et du système nerveux ; le feuillet médian, dit « mésoderme » donnera naissance aux muscles, au squelette et aux vaisseaux sanguins, par exemple ; « l'endoderme » enfin sera à l'origine du tube digestif, principalement

⁶¹ Lors de la division d'une cellule souche, une des deux cellules filles sera toujours en tous points comparable à celle qui lui a donné naissance, l'autre se différenciant vers le tissu en formation.

capables de donner, dans des conditions d'environnement biologique favorable, toutes les lignées de cellules composant le sang adulte.

A l'âge adulte, existent dans la majorité, si ce n'est la totalité des tissus de l'organisme, des quantités très faibles de cellules souches appartenant à la lignée de ces tissus. C'est ainsi que la graisse appartenant aux tissus issus du mésoderme fait partie du mésenchyme et que les cellules souches de la graisse sont dénommées « mésenchymateuses ».

Dans la partie moyenne de la paroi du cordon ombilical, dénommée « gelée de Wharton » qui dérive du mésoderme, il y a un nombre très important de cellules souches mésenchymateuses dont les propriétés sont telles qu'elles peuvent avoir des effets non négligeables en thérapie cellulaire « réparatrice ».

Annexe 2

Biobanques et conservation du sang de cordon et des cellules souches issues de la paroi du cordon et du placenta lui même.

En 2003, le CCNE a publié un avis (n ° 77) sur les questions éthiques soulevées par les collections de matériels biologiques et les informations personnelles qui leur sont associées. Le Conseil national d'éthique allemand (Nationaler Ethikrat) a souligné, à l'instar du CCNE, que les collections d'objets biologiques, humains en particulier, représentent de nombreux défis d'ordre éthique et juridique. Il a exigé la création d'un cadre de réglementation cohérente, à l'échelle nationale et internationale. Les deux comités d'éthique ont mis en première place la question du consentement éclairé du donneur, et insisté sur le fait que l'activité de conservation n'est pas équivalente à une acquisition ou une appropriation des éléments collectés et des informations personnelles qui leur sont associées. Le terme de "biobanque"⁶² semble induire que les collections d'échantillons biologiques humains, en particulier les collections les plus grandes, deviennent des instruments de pouvoir ou de transaction économique. Le CCNE notait que, sur un plan symbolique, il eût peut être été préférable d'utiliser le terme "biothèques" pour qualifier ce type de centres de ressources biologiques (CBR), qui ont été définies par l'Organisation de coopération et de développements économiques (OCDE) dans un code de bonnes pratiques en 2007. Le CCNE a souligné le rôle de la structure de conservation qui est au centre d'un réseau de droits et obligations qui doivent être contrôlés et définis de la même manière, que les opérateurs soient des entités publiques ou des entités privées.

L'association mondiale des donneurs de moelle osseuse (World Marrow Donors Association, WMDA)⁶³ a défini des critères consensuels internationaux de qualité du recueil, de la conservation et de l'utilisation des cellules issues du sang de cordon à la naissance. Elles concernent l'organisation générale du registre, le recrutement et les caractéristiques des donneurs, les techniques et la gestion de l'information, la collecte, la préparation et le transport des cellules souches hématopoïétiques, le suivi du receveur comme du donneur, les considérations financières, etc....

Le principe de base est que les cellules issues du sang de cordon à la naissance, qu'elles soient recueillies dans un but d'usage familial ou dans celui d'une utilisation solidaire en allogreffe, doivent être, dans tous les cas, conservées dans des banques adaptées, clairement distinctes selon le but prévu par la famille ayant fait prélever ce sang de cordon, et appliquant toutes les procédures de bonne pratique imposées pour les accréditations des banques publiques.

Les utilisations potentielles des biobanques de sang de cordon et de cellules souches issues de la paroi du cordon peuvent être :

- **Autologues** : il s'agit de conserver le sang du cordon ombilical du nouveau né pour lui même. L'usage hypothétique de ce sang pour une substitution de moelle hématopoïétique autologue relève d'une probabilité infinitésimale. *Ces biobanques ne rendent pas obligatoire le respect intégral des standards internationaux et, en tous cas, pas le phénotypage HLA.* Les unités d'UCB stockées dans ces banques ne peuvent pas être inscrites dans des registres d'échange. Cela a justifié la réprobation exprimée sur ce sujet, en 2002, dans l'avis N°74 du CCNE. Ces biobanques, dites autologues, sont, dans leur l'immense majorité, de statut financier privé. Aucune d'entre elles n'est française, bien qu'elles ne soient ni interdites ni autorisées en France. Elles représentent, néanmoins, la majorité des biobanques d'unités d'UCB dans le monde (plus d'un million aujourd'hui).

⁶² Pour plus de précisions : F. Bellivier, C. Noiville « Que sais-je ». PUF, Paris, 2009 pp. 114 à 122

⁶³ <http://www.worldmarrow.org>

- **Familiales** : dans cette utilisation, on récolte systématiquement tous les sangs de cordon de tous les enfants d'une fratrie exposés au risque d'une hémopathie congénitale. La maladie ne s'exprime que lorsqu'elle est transmise simultanément par les deux parents ; on parle alors d'état homozygote porteur des deux chromosomes vecteurs de la maladie. Statistiquement quart seulement des enfants d'une même fratrie a la malchance d'être homozygote. Un autre quart n'a reçu aucun chromosome vecteur de la maladie, il n'est ni malade ni porteur sain. La moitié restante de la fratrie est, comme les parents dite hétérozygote c'est à dire sont des porteurs sains. De la sorte, dans une fratrie trois quart des enfants sont sains ou porteurs sains susceptible de guérir le malade par la greffe de leurs cellules souches hématopoïétiques.

- Les jeunes frères et sœurs d'un enfant atteint sont donc potentiellement "donneurs" de cellules souches hématopoïétiques de leur sang de cordon pour une allogreffe de moelle réalisée après destruction de la moelle anormale de l'enfant malade. C'est le cas, par exemple, de la drépanocytose⁶⁴, maladie très invalidante et génératrice à la fois de souffrances et d'importantes dépenses de soins durant la vie du patient,. Dans un tel cadre, il y a bien justification d'une utilisation familiale du sang de cordon qui, si elle est exclusive et désirée telle par les parents, fera que les unités de sang de cordon ne pourront pas être inscrites dans des registres d'échanges d'allogreffons nationaux ou internationaux. Selon la politique de santé menée par le gouvernement, ce peuvent être des biobanques publiques par solidarité de la collectivité vis à vis des enfants atteints de l'hémopathie homozygote. En l'absence de politique de santé solidaire, on pourrait imaginer que les familles décident de s'auto prémunir contre le risque de la maladie et acceptent de payer un organisme privé pour le recueil et la conservation des allogreffons utilisables seulement pour l'un de leurs enfants qui pourrait être atteint.

- **Allogéniques Solidaires** : dans cette utilisation, toutes les unités de sang de cordon recueillies, après consentement explicite de la mère, sont traitées selon les « standards » internationaux et sélectionnées selon des critères qualitatifs et quantitatifs pour figurer sur des registres d'échanges nationaux et internationaux. Ce sont la plupart du temps des biobanques de statut financier publique ; on en dénombre environ 56 000 dans le monde entier. Il existe de telles banques privées à but non lucratif créées et gérées, la plupart du temps, par des fondations.

- **Allogéniques Familiales et Solidaires** : cette utilisation définit une biobanque où le recueil et le traitement des substituts de greffons ont obligatoirement été effectués selon les standards internationaux :

(i) utilisation pour partie purement **solidaire**, permettant des allogreffes pour des personnes étrangères à la famille. Les unités de sang greffables sont inscrites sur les registres d'échange nationaux et internationaux ;

(ii) utilisation pour partie **familiale**, comme décrit plus haut. Les unités sont gardées, dans un premier temps, pour un usage prioritaire pour la fratrie. *Mais dans le cas où aucun enfant de la fratrie ne serait homozygote, ou si l'homozygote a été traité et qu'il reste des unités de sang greffables, les unités conservées peuvent être données à la collectivité. Le consentement éclairé de la mère, pour cette éventualité de don allogénique solidaire, doit avoir été obtenu par écrit avant le recueil et la mise en banque ;*

(iii) L'utilisation ayant été définie, les unités d'UCB données sont alors inscrites sur les registres d'échanges de greffons. La biobanque devient alors « **familiale et solidaire** ».

64

<http://www.inserm.fr/thématiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/drepanocytose>

Le statut financier de telles banques peut être purement publique, mais éventuellement mixte, privé et publique.

On voit bien que l'on distingue et analyse le caractère autologue, allogénique familial ou allogénique solidaire du recueil et de la conservation en fonction de la prospective d'usage.

Sur un autre plan, on discute le caractère du financement public ou privé de l'investissement et du fonctionnement de la biobanque.

Dans le cas où le sang de cordon prélevé remplirait les critères qualitatifs exigibles mais ne serait pas quantitativement suffisant pour devenir une unité d'UCB substitut de greffon, il devrait pouvoir à la rigueur être conservé à des fins d'auto utilisation en médecine de réparation, mais c'est là une éventualité encore non étayée par des faits scientifiques avérés. Il devrait surtout pouvoir être cédé pour la recherche au réel prix coûtant, quel que soit le statut financier, privé ou public, de l'équipe ayant procédé au prélèvement

Annexe 3

Médecine régénératrice, thérapie cellulaire et cellules souches mésenchymateuses.

On désigne sous le terme de médecine régénératrice les processus de remplacement ou de régénération d'organes, de tissus ou de cellules endommagés afin de leur rétablir une fonction dite normale. Incidemment, on attend de cet ensemble de techniques qu'il supplée progressivement le manque d'organes disponibles pour la transplantation. Le terme "regenerative medicine" semble avoir été inventé en 1992 par Leland Kaiser dans un article sur l'administration des hôpitaux⁶⁵. Il y envisage de pouvoir changer le cours des maladies chroniques en permettant de régénérer les organes fatigués ou non fonctionnels. Sur la base de ce concept, les scientifiques du monde entier tentent de mettre au point des approches de thérapie cellulaire de substitution.

Ils ont ainsi développé l'étude et l'utilisation de cellules souches, en particulier les cellules souches mésenchymateuses (CSM), dont on exploite les propriétés d'auto renouvellement et de différenciation. Les CSM sont isolées par exemple à partir des cellules mononuclées de la moelle osseuse, du tissu adipocytaire (tissu graisseux), mais également de la partie du cordon ombilical dénommée « gelée de Wharton » qui dérive du mésoderme. Les CSM donnent naissance aux tissus conjonctifs du squelette (os, cartilage, adipocytes, etc...). Il est également possible qu'elles puissent se différencier en d'autres types de cellules, telles que cellules squelettiques, cardiaques, ou endothéliales, voire en des cellules d'autres origines embryonnaires. Leur caractère très multipotent et leur pouvoir immunomodulateur en font de bonnes candidates pour la thérapie cellulaire à visée réparatrice.

L'importance et le potentiel des CSM, dans ce domaine, est attesté par le fait que la bibliothèque nationale de médecine des instituts de la santé des États Unis⁶⁶ répertorie, pour les 10 dernières années, plus de 6000 publications scientifiques internationales répondant aux mots-clés "médecine régénératrice et cellules souches", publications dont près d'un quart concerne les CSM.

Les CSM jouent un rôle *in vivo* dans la régulation et le soutien de l'hématopoïèse (création de la "niche" où résident les cellules souches hématopoïétiques, production d'interleukines et de facteurs de croissance). Ainsi, en clinique, potentialisent-elles les cellules souches hématopoïétiques pour la prise de greffe soit à partir de moelle osseuse, soit à partir de sang de cordon ombilical, et participent-elles à la réduction de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte dans les allogreffes ("Graft *versus* host disease", GVH). Mais l'intérêt clinique des CSM ne se limite pas à la greffe "de moelle" ou à leurs applications en hématologie. En effet, elles sont actuellement étudiées (parfois même cliniquement) pour des applications thérapeutiques potentielles dans la réparation tissulaire : réparation osseuse, revascularisation (ischémie des membres), réparation articulaire, myopathies, infarctus du myocarde, insuffisances cardiaques, réparation du microenvironnement et immunomodulation, et même maladies neurodégénératives.

En Allemagne, par exemple, des chercheurs du groupe Mesentech tentent d'élaborer une thérapie régénératrice de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), par implantation rétinienne *in situ* de CSM provenant de la graisse du patient lui-même.

⁶⁵ Kaiser LR. The future of multihospital system. Topics on health care financing 1992;18 : 32-45

⁶⁶ US National Library of Medicine of the National Institute of Health (Pubmed).

Annexe 4

Système d'histocompatibilité et son rôle dans les greffes d'organes ou de tissus

Jean Dausset, au début des années 60 du siècle dernier, a montré, dans un modèle initialement murin puis humain, ciblant des mères de nombreux enfants, que la mère tendait à s'immuniser par ses grossesses contre des éléments antigéniques venant du père. Le modèle utilisé était la greffe de peau, parce que la prise et le rejet de la greffe sont immédiatement visibles. La greffe de peau entre mère et père et réciproquement, et entre mère et enfants et réciproquement, montrait, aussi bien chez les murins que chez les humains, que les rejets des greffes se faisaient dans des délais notablement plus courts lorsqu'il s'agissait de greffes dans le sens père/mère ou enfants/mère que dans le sens inverse.

Il a constaté que la mère rejetait plus rapidement la peau du père que celle provenant des enfants. Il en a déduit que le système immunitaire était impliqué dans les greffes de peau, et que la grossesse immunisait la mère contre des antigènes portés par le père.

Il a montré par la suite que des antigènes spécifiques d'un individu existaient non seulement à la surface de toutes ses cellules leucocytaires et plaquettaires mais aussi au niveau des tissus et des organes, en particulier la peau, et à la surface des cellules germinales. Ces découvertes lui ont valu le prix Nobel.

L'équipe de Jean Dausset en a déduit qu'il existait un système humain d'histocompatibilité dont elle a, par la suite, fortement contribué à établir les différents groupes. Il y a très peu de chance que deux individus, pris au hasard, soient porteurs des mêmes antigènes. Il a été convenu de dénommer, de façon internationale, phénotype HLA⁶⁷, le phénotype antigénique leuco plaquettaire humain,

Ces antigènes d'histocompatibilité sont capables de faire former par un humain différent de lui des anticorps dirigés contre eux. Ces anticorps interviennent de façon primaire dans le rejet du greffon lors d'une transplantation d'organe. La grossesse étant une allogreffe semi incompatible, puisque le fœtus porte pour moitié des antigènes leuco plaquettaires spécifiques venant de la mère et pour l'autre moitié ceux venant du père, les anticorps qu'on peut isoler du plasma de la mère sont capables de détruire les cellules lymphocytaires⁶⁸ du père, et, à un moindre degré une partie des cellules lymphocytaires de ses enfants.

Quel que soit le type de greffe que l'on considère, et en particulier la greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle ou de sang de cordon), le typage HLA permet de s'assurer de la compatibilité entre donneur et receveur, et donc de faciliter le succès ultérieur de la greffe.

⁶⁷ HLA est l'acronyme de « Human Leucocytes Antigens ».

⁶⁸ La destruction lymphocytaire se prouve par le fait qu'un lymphocyte mourant intègre facilement certains colorants ce que ne font pas ses congénères vivants : en mettant du plasma (contenant des anticorps spécifiques des antigènes portés par les lymphocytes) en contact avec des lymphocytes du père, on peut ainsi « voir » la cytotoxicité contenue dans le plasma de la mère.

Annexe 5

Éléments d'évaluation des conséquences sur le nombre d'emplois supplémentaires de sage femme qu'implique l'accréditation des maternités aux prélèvements de sang de cordon ombilical :

Ces évaluations proviennent de la maternité du CHU de Besançon la plus anciennement accréditée pour le recueil des sangs de cordon ombilical.

L'évaluation porte d'une part sur le temps nécessaire à l'information et au recueil d'un prélèvement, d'autre part sur le temps professionnel d'une sage femme référente pour le prélèvement de sang placentaire en maternité, nécessaire pour coordonner et effectuer au quotidien cette activité.

En fait, pour prendre en compte tous le temps nécessaire, il faut distinguer les activités directement liées aux prélèvements et les activités annexes, telles que formation des nouveaux agents, logistique, gestion documentaire...)

- Autour d'un **prélèvement**, nous pouvons identifier en pré, per et post natal:

Temps unitaire moyen en minutes

Information primitive en consultation prénatale et recueil du consentement	20 à 30
Vérification ultime de l'absence de contre indications en salle de naissance, prélèvement et traçabilité	35
Information post natale de la parturiente en cas de non conformité de la poche prélevée	5
Entretien médical post natal en cas de conformité de la poche prélevée	40
Qualification clinique néonatale /pédiatre si conformité de la poche	10
Soit	120 minutes par unité prélevée

A cela s'ajoutent :

- La logistique journalière et coordination avec l'Établissement français du sang (EFS) pour l'acheminement des poches = **13 min en moyenne/j**

- La formation et validation des pratiques des nouveaux préleveurs, soit :

- La présentation individuelle ou collective (selon les cas) des procédures, documents relatifs au don de sang placentaire avec information sur les bonnes pratiques
- La supervision et évaluation de deux informations sur le don de sang placentaire et la remise des documents de consentement
- La supervision et évaluation de cinq prélèvements de sang placentaire et le prélèvement de tubes échantillons du sang maternel
- La supervision et évaluation de deux entretiens médicaux en post natal

Soit au total : **460 mn** pour la formation complète **d'un agent préleveur (#7,7 heures) ; logiquement, toutes les sages-femmes doivent être à même de prélever 24h/24h du sang placentaire**

Sachant que tout personnel préleveur, ayant quitté la salle de naissance depuis plus de 6 mois, doit bénéficier, à son retour, d'une réactualisation des connaissances et des pratiques pour être à

nouveau qualifié, soit 2 prélèvements à refaire sous supervision (**75 min à consacrer par la sage femme formatrice, en plus de la formation initiale**).

- Gestion documentaire et traçabilité des validations de pratique : **1.5 à 2 heures/mois**
- Participation aux réunions annuelles avec l'EFS (comité médico technique de la banque) : **2 à 4heures /an, quand tout est parfaitement rôdé (beaucoup plus souvent au départ)**

- Réunions d'information, d'actualisation des connaissances destinées à l'ensemble des personnels, étudiants hospitaliers et autres acteurs (médecins généralistes..) : **temps variable en fonction de la dynamique de l'unité, et de la volonté de développer cette activité et de promouvoir la qualité des prélèvements.**

Des temps de relance téléphonique en post natal peuvent être nécessaires en cas de difficultés à obtenir les éléments pour la sécurisation de la poche (durant la quarantaine nécessaire pour s'assurer de l'absence d'éléments infectieux transmissibles dans le sang prélevé et dans celui de la mère).

Traduction de cette évaluation en besoins nouveaux d'équivalent temps plein d'emplois de personnel soignant dans les maternités accréditées pour le recueil de sang de cordon

Pour 2750 accouchements par an donnant lieu à un prélèvement il faut donc compter un temps minimum sage femme, sur la base de deux heures par unité prélevée, de 5500 heures par an auquel s'ajoute les temps de formation préalables et permanent de 24 heures par an et par sage femme active dans la maternité.

En prenant pour base de travail moyen 205 jours par an, incluant les gardes, soit environ 1750 heures par an, ces temps indiquent la nécessité d'ajouter un minimum de quatre équivalents temps plein de sage femme pour cette maternité procédant à 5500 accouchements par an et pouvant récolter 275 à 300 unités d'UCB par année pleine d'activité.