

UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

**LA GREFFE DE SANG DE CORDON :**  
**Une nouvelle pratique en obstétrique**

**Cécile THILLAY**

Née le 05 Septembre 1984

Directeur de mémoire : Docteur Françoise MECHINAUD

Promotion 2002-2007

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Définitions.....</b>	<b>2</b>
<b>Première partie : La greffe de sang de cordon.....</b>	<b>3</b>
1 - Caractéristiques du sang de cordon .....	3
1.1 - L'hématopoïèse .....	3
1.2 - Système HLA .....	5
1.3 - Les caractéristiques importantes pour la prise de greffe .....	6
2 - Les principales indications .....	7
3 - Avantages .....	8
4 - Inconvénients.....	9
5 - Historique .....	11
5.1 - Découverte des propriétés du sang de cordon .....	11
5.2 - La première greffe de sang de cordon .....	11
6 - Résultats cliniques .....	12
7 - Place du sang placentaire dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques.....	13
8 - Les possibilités thérapeutiques récentes .....	15
8.1 - Expansion ex vivo .....	15
8.2 - Greffe en conditionnement atténué .....	15
8.3 - Injection Intra-Moelle osseuse .....	16
8.4 - Greffe de deux sangs de cordon .....	16
<b>Deuxième partie : Les banques de sang placentaire.....</b>	<b>17</b>
1 – Organisation au niveau mondial : Netcord .....	17
2 – Organisation au niveau Européen : Eurocord .....	18
3 - Le réseau français .....	19
4 - Les banques autologues dans le monde.....	20
4.1 – Situation .....	21
4.2 – Législation .....	21
4.3 - Problématiques éthiques .....	22
4.4 - Avis des comités d'éthique et position des professionnels de santé .....	25
4.5 - Une question d'actualité .....	26

<b>Troisième partie : Le rôle de la sage-femme .....</b>	<b>28</b>
1 - Le prélèvement .....	28
1.1 - Protocole pour le prélèvement de sang placentaire après une naissance par voie basse lorsque le placenta est in utero. ....	29
1.2 - Le prélèvement de sang placentaire lorsque le placenta est ex utero. ....	37
1.3 - Les critères d'inclusion du don pour une greffe allogénique .....	38
1.4 - Le bilan d'activité de l'Etablissement Français du Sang.....	38
1.5 - Les critères influençant la qualité du greffon .....	39
2 - Des outils pour la formation des sages-femmes du bloc obstétrical .....	44
<b>Quatrième Partie : Impact au CHU de Nantes .....</b>	<b>45</b>
1 - La greffe allogénique avec donneur apparenté.....	45
1.1 - Définition.....	45
1.2 - Résultats dans la littérature.....	46
1.3 - La pratique au CHU de Nantes.....	46
2 - Essais .....	51
2.1 - Méthode In utero .....	52
2.2 - Méthode Ex utero .....	53
2.3 - Caractéristiques des essais.....	53
3 - Aspect psychologique et éthique .....	53
3.1 - Aspect psychologique.....	53
3.2 - Aspect législatif : le bébé du double espoir .....	54
<b>Conclusion .....</b>	<b>56</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>57</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>61</b>

# Introduction

Longtemps considéré comme un déchet biologique, le sang de cordon s'est imposé à partir des années 1990 comme une source de cellules souches hématopoïétiques, véritable alternative à la greffe de moelle osseuse dans de nombreuses pathologies hématologiques. Ce bouleversement des pratiques en hématologie s'est répercuté sur les services d'obstétrique, puisqu'on a vu, au CHU de Nantes, un nombre croissant de prélèvements de sang de cordon programmés.

Malgré le fait qu'elles soient plus souvent confrontées à cet acte, il nous est apparu que les sages-femmes gardent la plupart du temps une appréhension à effectuer ce geste pourtant simple. Nous avons donc émis l'hypothèse que cela était du d'une part à la méconnaissance de la réalité thérapeutique des greffes de cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon, d'autre part à l'absence de formation à cet acte et à la crainte d'échouer un geste si important pour la patiente et sa famille.

De plus, la question du sang de cordon se fait de plus en plus présente dans les médias, notamment par la possibilité, pour les futurs parents, de conserver ce sang comme une «assurance biologique» pour leur nouveau-né. C'est vers nous, professionnels de la naissance, que ces futurs parents vont se tourner pour avoir des avis complémentaires. Il nous semble donc important de rester à l'écoute de nouvelles pratiques s'immisçant dans le domaine de l'obstétrique.

Le but de notre mémoire est donc de permettre une «prise de contact» par rapport à l'intérêt du sang placentaire. D'autre part, il nous a paru nécessaire d'apporter des documents adaptés pour les sages-femmes confrontées à ce geste porteur d'espoir formidable pour la famille prise en charge.

## Définitions

CSH = Cellules Souches Hématopoïétiques.

EFS = Etablissement Français du Sang

Grefe autologue = le fait de greffer à un patient ses propres cellules.

Grefe allogénique = le fait de greffer des cellules provenant d'un donneur à une autre personne.

GVHD = Graft Versus Host Disease ou maladie du greffon contre l'hôte. Cette réaction immunitaire est liée à la réactivité des cellules immunocompétentes du donneur contenues dans le greffon vis-à-vis d'antigènes cellulaires et/ou tissulaires du receveur.

Moins le greffon est compatible et plus le risque de GVHD est élevé. Elle se manifeste de deux façons : la GVHD aiguë survenant dans les 100 premiers jours après la greffe et la GVHD chronique survenant après cette période. Les organes cibles sont essentiellement la peau, le tube digestif, le foie, le poumon...

GVL = Graft Versus Leukemia ou effet du greffon contre la leucémie. Le greffon a une activité immunologique vis-à-vis des cellules malignes résiduelles du receveur, ainsi si l'effet GVL est faible le risque de rechute de la maladie est plus élevé.

L'effet GVL n'existe pas dans les greffes autologues.

# Première partie :

## La greffe de sang de cordon

### **1 - Caractéristiques du sang de cordon**

#### 1.1 - L'hématopoïèse

On a constaté que le sang ombilical était riche, non seulement en cellules sanguines normales, mais également en cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules se trouvent aussi dans la moelle osseuse et en nombre limité dans le sang périphérique normal chez l'adulte. Après transplantation, les cellules souches hématopoïétiques peuvent repeupler la moelle osseuse d'un patient et reconstituer ainsi l'hématopoïèse chez le receveur.

Ces cellules souches ont deux fonctions essentielles : [1]

- s'auto renouveler

L'auto renouvellement est la multiplication sans différenciation permettant de maintenir intact un pool de cellules souches primitives et donc le potentiel de l'hématopoïèse.

- se différencier pour donner les cellules matures du sang (globules blancs, hématies et plaquettes)

La différenciation est la possibilité, sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers plusieurs ou une lignée. La cellule perd alors sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée.

D'autre part, on les distingue selon leur degré de différenciation : (cf. figure 1)

- Les cellules souches pluripotentes ou cellules indifférenciées. Elles sont capables de s'auto renouveler et peuvent être à l'origine de n'importe quelle lignée. Les sources de ces cellules souches sont : le foie fœtal, le sang de cordon, la moelle osseuse, le sang circulant.

- Les cellules souches engagées ou progéniteurs. Elles sont engagées de façon irréversible dans une des voies de différenciation cellulaire et permettent le développement de colonies à condition d'être en présence de facteurs stimulants appelés poïétiques, spécifiques à chaque lignée.

Un point commun entre ces deux types de cellules est la présence à leur surface de l'antigène CD34+.

Cet antigène est présent à la surface d'environ 1 à 5% des cellules hématopoïétiques. Les fonctions de l'antigène ne sont pas complètement élucidées mais il jouerait un rôle dans l'adhésion et la migration des cellules souches vers la moelle osseuse et dans les phénomènes de différenciation.

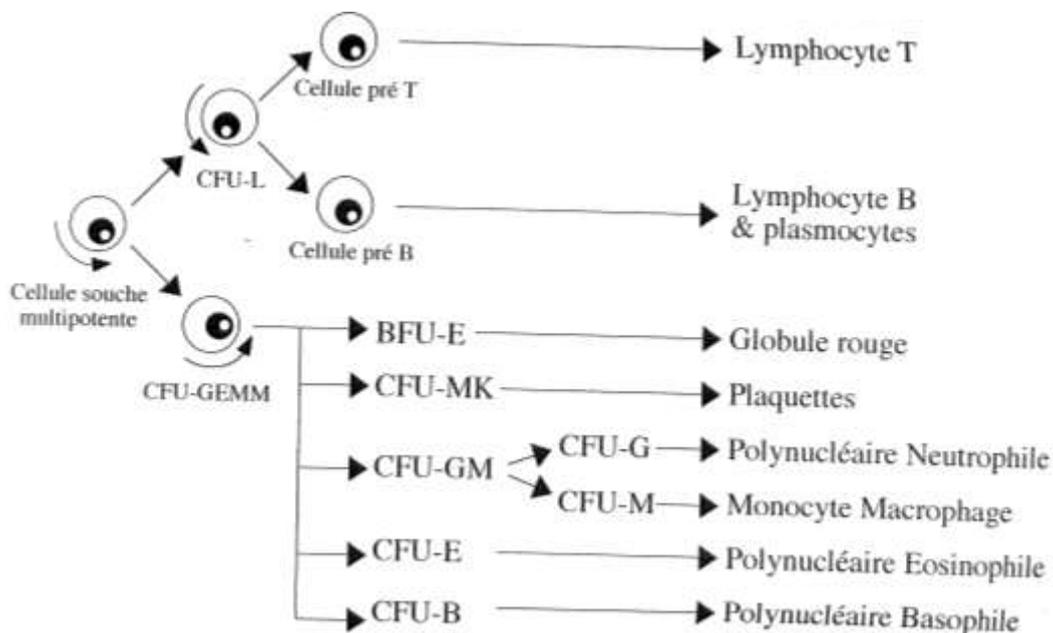


Figure 1 : **Schéma de l'hématopoïèse**  
Combalat PH, Binet CH, Desbois I *et al.*  
Hématologie pratique - Doin éditeurs 1991 Paris - p.6

## Siège de la production hématopoïétique :

In utero, l'hématopoïèse s'effectue en plusieurs sièges successifs : la vésicule vitelline dès la 2<sup>ème</sup> semaine, le foie à partir de la 6<sup>ème</sup> semaine et la rate au 2<sup>ème</sup> mois. La production des cellules hématopoïétiques a lieu dans la moelle osseuse à partir du 4<sup>ème</sup> mois.

A la naissance, seule la moelle osseuse est fonctionnelle, à l'intérieur de presque tous les os. Chez l'adulte, le tissu hématopoïétique se limite essentiellement au niveau des os plats et courts.

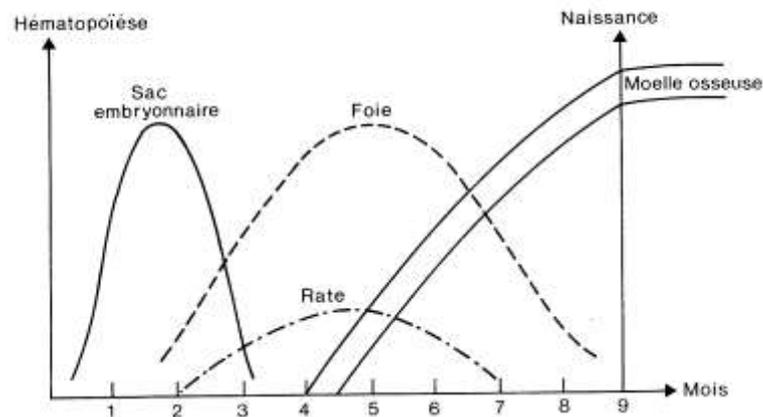


Figure 2 : **Sièges de l'hématopoïèse in utero**  
Combalat PH, Binet CH, Desbois I *et al*  
Hématologie pratique - Doin éditeurs 1991 Paris - p.3

## 1.2 - Système HLA

L'organisme possède un système complexe de reconnaissance qui confère l'identité de chaque individu. Ce complexe majeur d'histocompatibilité est formé d'une série de gènes qui codent pour des antigènes présents à la surface de toutes les cellules nucléées et particulièrement sur les leucocytes.

Ce sont ces molécules qui sont reconnues par les lymphocytes T comme « soi » ou « non-soi ».

C'est sur le chromosome 6 que se situent les gènes du système HLA (Human Leucocyt Antigen). On distingue 2 classes :

- La classe I incluant les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C.
- La classe II incluant les gènes HLA-DRB, HLA-DQB et HLA-DPB.

Il existe pour chaque gène de très nombreux allèles différents (entre 53 et 517) ce qui explique la grande diversité de ce système : c'est le polymorphisme. De plus, les allèles s'expriment de façon codominante.

En pratique, seuls les antigènes A, B et DR sont pris en compte pour établir la compatibilité entre donneur et receveur, et chaque individu présente deux fragments chromosomiques transmis en bloc (haplotypes), l'un du père, l'autre de la mère.

Les résultats sont exprimés soit en compatibilité (0 à 6 antigènes en commun), soit en incompatibilité ou *mismatches* (0 à 6 antigènes présents chez le donneur et absents chez le receveur). [2]

### 1.3 - Les caractéristiques importantes pour la prise de greffe

Le succès de la greffe dépend des deux facteurs suivants : le nombre de cellules nucléées greffées et la compatibilité HLA du greffon.

C'est le nombre de cellules nucléées (CN) en fonction du poids du receveur, qui est le facteur majeur pour la réussite de la prise de greffe et la survie. Il est recommandé d'employer un nombre minimum au moment de la congélation du greffon de  $4 \times 10^7$  par kilogramme du receveur (ou  $3 \times 10^7$  CN/kg après décongélation). Augmenter le nombre de cellules nucléées améliore le taux de survie et permet de réduire les effets des disparités HLA. [3]

Plus le greffon est compatible et plus la prise de greffe est rapide.

## **2 - Les principales indications**

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques sont réservées aux patients relativement jeunes ayant une affection acquise ou congénitale menaçant le pronostic vital. On est donc amené à proposer une greffe quand la moelle ne fabrique pas, plus, ou mal les cellules du sang. Après transplantation, les cellules souches hématopoïétiques peuvent repeupler la moelle osseuse du patient et constituer une nouvelle source de cellules sanguines.

Les principales indications sont les suivantes : [4]

- Affections non malignes : le malade est porteur d'un « déficit » constitutionnel ou acquis de tout ou partie de son tissu hématopoïétique. La greffe ne peut être qu'allogénique car le greffon apportera la « partie manquante » au receveur.

Aplasies médullaires constitutionnelles (maladie de Fanconi) ou acquises

Déficits immunitaires combinés sévères

Hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose)

Anomalies enzymatiques portant sur le tissu hématopoïétique (maladie de Gaucher...)

Autres pathologies (ostéopétrose)

- Affections malignes : le greffon apporte des cellules souches hématopoïétiques en remplacement de celles qui auront été détruites par les traitements antitumoraux. De plus, les cellules greffées pourront détruire d'éventuelles cellules tumorales restantes. Il peut s'agir d'une allogreffe ou d'une autogreffe.

Leucémies aiguës myéloïdes, lymphoblastiques

Leucémie myéloïde chronique

Syndromes myéloblastiques

Lymphomes, myélomes, leucémie lymphoïde chronique

### **3 - Avantages**

- Liés aux particularités immunologiques : le sang placentaire contient des cellules hématopoïétiques très immatures sur le plan immunologique, considérées comme « naïves ».

Il en découle que l'incidence et la sévérité des maladies du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease ou GVHD) aiguës sont moindres. Il est possible de réaliser des greffes non strictement HLA compatibles (1 ou 2 discordances). Plusieurs études ont montré que les résultats sont comparables entre les greffes non apparentées de sang placentaire discordant et celles de moelle osseuse complètement compatible. [3]

Les chances sont donc accrues pour un receveur d'accéder à un greffon, car le nombre de greffons de sang placentaire nécessaires pour répondre au besoin est très inférieur à celui des greffons médullaires.

Comparé à la moelle osseuse, les cellules CD34+ du sang placentaire se développent plus vite et génèrent un nombre plus élevé de progéniteurs.

- Pour le donneur : le sang de cordon est une source qui ne présente ni risque ni douleur pour la mère ou l'enfant. Le nombre potentiel de donneurs est plus élevé que pour les dons de moelle osseuse.

- Liés aux particularités infectieuses : il existe un risque moindre de contamination virale du sang de cordon par l'Epstein Barr virus et le cytomégalovirus (pour le cytomégalovirus, la prévalence de sérologie positive est d'environ 40-50% chez les donneurs de moelle osseuse contre environ 1% chez le nouveau né)

- Pour la disponibilité : les unités de sang de cordon congelées sont disponibles plus rapidement que le don de moelle osseuse. Ceci pour des raisons logistiques : il n'y a pas besoin de contacter le donneur et de pratiquer les tests et le prélèvement : les greffons sont préparés à l'avance, et disponibles de suite. [5, 6]

Ceci est particulièrement important pour les patients qui ont des pathologies qui évoluent rapidement. On évite ainsi les complications suivantes : évolution de la maladie, complications infectieuses ou hémorragiques et décès.

Il ne persiste plus le risque de refus de dernière minute du donneur.

Barker *et al.* ont montré dans une étude américaine en 2002, que le temps moyen pour obtenir un don de moelle osseuse était de 49 jours (de 32 à 293 jours) alors que le temps moyen pour obtenir un don de sang placentaire était de 13.5 jours (de 2 à 387 jours). Cela est dû, principalement, au temps nécessaire pour retrouver et prélever le donneur de moelle osseuse. [7]

- Pour la représentation ethnique : il est possible de prélever des membres de minorités ethniques faiblement représentées dans les fichiers actuels des donneurs volontaires de moelle osseuse.

Parmi les sangs placentaires répertoriés en France, chaque année, environ 35.4% des unités apportent un phénotype HLA non encore représenté parmi l'ensemble des phénotypes du fichier des donneurs de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau n°1 : **Origines ethniques des unités de sang placentaire comparé aux donneurs volontaires de moelle osseuse pour les banques londoniennes.**

	Fichier de donneurs volontaires de moelle osseuse	Banque de sang placentaire
Européens	98 %	58 %
Indiens	0.9 %	20 %
Africains	0.7 %	15.6 %
Orientaux	0.2 %	4.2 %
Autres	0.2 %	1.7 %

Source : Cord blood banking in London, Armitage S, Warwick R, Fehily D et al., Bone Marrow Transplantation 1999 ; 24 : 139-145

## **4 - Inconvénients**

- Le nombre de cellules nucléées est 10 fois moins élevé dans le sang de cordon que dans la moelle osseuse. Le nombre de cellules souches par kilo étant un facteur de réussite très important dans la prise de greffe (minimum recommandé de  $3 \times 10^7$ /kg du

receveur), cela réduit les indications chez les patients adultes. Cela rend le délai de prise de greffe plus long (de deux à trois mois au lieu de quinze à trente jours avec les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse.) [3]

- La correction de l'aplasie (neutropénie et thrombopénie) est plus lente dans le cas d'une greffe de sang de cordon. Le receveur est donc exposé plus longtemps au risque d'infection. [8]

**Tableau 2 : Comparaison des résultats des greffes de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants**

	Temps moyen pour retrouver un taux de neutrophiles $>0.5 * 10^9 / l$	Temps moyen pour retrouver un taux de plaquettes $>50 * 10^9 / l$
Sang de cordon	28 jours	42 jours
Moelle osseuse	22 jours	27.5 jours
Valeur du p	0.0003	NS

Source : Comparative outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation with cord blood vs bone marrow in pediatric recipients, Dalle J, Duval M, Moghrabi A *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2003 ; 9:78-79

- Malgré les précautions prises, au moment de la greffe de l'unité de sang placentaire, on ne sait pas si le nouveau-né est porteur de maladies génétiques. Quelles répercussions sur le receveur ?

- Il n'est pas possible de collecter de lymphocytes supplémentaires chez le donneur dans le but de détruire des cellules infectées par un virus, pour combattre un rejet ou pour lutter contre une rechute de leucémie. [6]

- Risque théorique de passage de sang de la mère dans le sang de cordon avec un risque accru de GVHD. Mais les études cliniques vont clairement contre cette hypothèse.

- L'immaturation immunologique peut être responsable d'une perte d'efficacité de l'effet greffe contre la leucémie (GVL), d'où des rechutes de la maladie.

- Recul moins important par rapport à la greffe de moelle osseuse. [8]

## **5 - Historique**

### **5.1 - Découverte des propriétés du sang de cordon**

C'est en 1974 que Knutzon a découvert la présence de colonies de cellules hématopoïétiques dans le sang placentaire humain. Il a alors suggéré que ces cellules souches hématopoïétiques pourraient être utiles pour la reconstruction de la moelle osseuse.

Puis en 1982, Nakahata et Ogawa ont démontré que ces colonies de cellules contenaient des cellules souches ou des précurseurs de cellules hématopoïétiques. La démonstration que ces cellules pouvaient être congelées puis décongelées tout en conservant la capacité de former des colonies de cellules hématopoïétiques in vitro a été faite en 1983. [5]

### **5.2 - La première greffe de sang de cordon**

La première greffe de sang de cordon a été réalisée à l'hôpital Saint Louis (Paris) par le Pr Eliane Gluckman en 1988. C'est un sang de cordon HLA identique provenant de sa sœur qui a été greffé chez un enfant atteint d'une anémie de Fanconi. La transplantation fonctionne toujours correctement 17 ans plus tard. Le Pr. Gluckman a ensuite démontré que le sang de cordon provenant de donneurs apparentés, dont le système HLA était plus ou moins compatible, peut complètement reconstituer la moelle osseuse chez une douzaine de patients atteints de pathologies hématologiques. [5]

En 1993 et 1994, Kurtzberg et Wagner ont réalisé les premières greffes de sang placentaire non apparentés. [8]

Par la suite des milliers d'enfants ont été traités par des greffes de sang placentaire pour des maladies hématopoïétiques. Près de la moitié des greffes pour les enfants sont réalisées avec du sang de cordon. L'utilisation du sang de cordon chez des receveurs adultes a vraiment débuté vers 2002.

## 6 - Résultats cliniques

Les premiers résultats des greffes de sang placentaire, entre 1988 et 1994, ont montré qu'il y avait suffisamment de cellules souches dans un seul sang de cordon pour obtenir une reconstitution hématopoïétique à long terme. [10]

Par la suite de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer le rôle du nombre de cellules souches, l'impact de la discordance HLA, les circonstances de survenue de GVHD, la place du sang de cordon par rapport à la greffe de moelle osseuse...

Les résultats présentés dans cette partie concernent les greffes de cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire en situation non apparentée.

- En 1996, Kurtzberg et al. ont étudié chez 25 enfants, atteints de pathologies malignes ou non malignes, la reconstitution de l'hématopoïèse et la survenue de GVHD.

- 24 greffes étaient discordantes de 1 à 3 antigènes HLA

- 23 greffes ont pris

- 2 GVHD aiguës et 2 GVHD chroniques sont apparues

A 100 jours post greffe le taux de survie était de 64%, et 48% sans complications.

Il en a été conclu qu'il était possible d'utiliser un sang de cordon partiellement discordant pour la reconstitution hématopoïétique chez les enfants. [11]

- En 1998, Rubinstein et al., réalisèrent la plus grosse étude avec 562 greffes non apparentées.

Les résultats ont indiqué que l'on obtient régulièrement une prise de greffe avec la transplantation de sang placentaire, avec un taux moindre de GVHD. Les taux de survie seraient comparables à ceux des greffes de moelle osseuse issues de donneurs non apparentés. [12]

- En 2001, Laughling *et al.*, firent une étude multicentrique sur des greffes non apparentées chez 78 patients adultes. 71% des greffons étaient discordants pour au moins 2 antigènes HLA.

- le taux de survie était de 26% après 4ans.

- le taux de GVHD aiguë était de 60%

La cause de décès la plus fréquente était l'infection qui serait due à l'allongement du temps de prise de greffe. La présence d'un nombre élevé de cellules CD34+ dans le greffon serait associée à une élévation de la survie sans complications. [13]

En conclusion, ces études réalisées sur la greffe non apparentée de sang placentaire ont montré que la greffe de sang de cordon doit être considérée comme une option acceptable pour les enfants et les adultes pour lesquels un don HLA identique de moelle osseuse n'est pas disponible ou pas assez rapidement.

De plus, selon les recommandations, la recherche de cellules souches hématopoïétiques compatibles doit débiter simultanément pour le sang de cordon et la moelle osseuse.

Enfin, il est primordial d'augmenter le nombre de sangs placentaires stockés et d'améliorer les techniques de greffes. [14]

## **7 - Place du sang placentaire dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de référence pour un grand nombre de maladies hématologiques. Les sources étaient la moelle osseuse, le sang périphérique après amplification.

Malgré les dix millions de donateurs volontaires de moelle osseuse à travers le monde, plus d'un tiers des patients ne peuvent pas accéder à ce traitement par manque de donneur HLA compatible. Ce taux devient encore plus élevé si le patient appartient à une minorité ethnique.

Comme nous venons de le voir, c'est dans la dernière décennie que le sang de cordon ombilical s'est établi comme une source alternative de cellules souches hématopoïétiques pour la greffe d'enfants et d'adultes atteints d'affections hématologiques. [8]

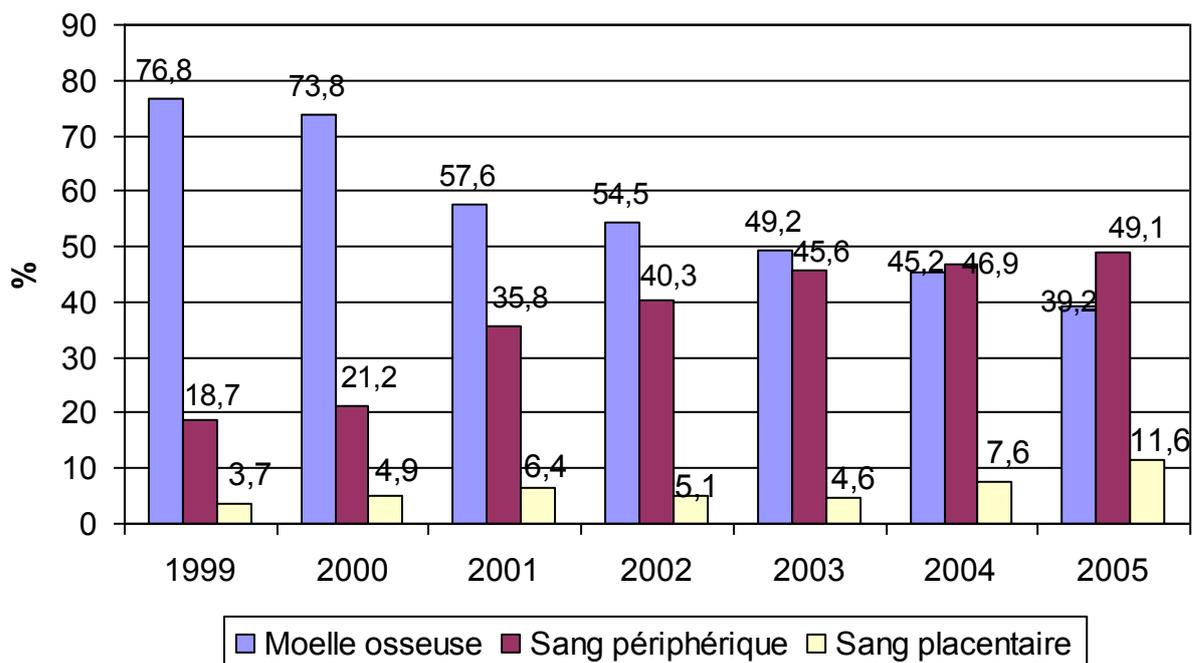
Chez les enfants, le sang de cordon ombilical est préconisé lorsqu'il n'y a pas de donneur apparenté de moelle osseuse HLA compatible. [8]

Aux Etats-Unis, où les banques de sang de cordon sont très développées, on estime qu'il est possible de fournir 99% des patients américains soumettant une demande, avec un sang placentaire ayant seulement 1 ou 2 antigènes HLA incompatibles. [5]

En France, la source des cellules souches hématopoïétiques pour les greffons a beaucoup évolué durant ces dernières années.

Voici un graphique représentant l'évolution, de 1999 à 2005, de l'origine des greffons de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants et les adultes en France.

Graphique 1: **Evolution de l'origine des greffons de cellules souches hématopoïétiques par années**



source : [http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport\\_2005/cellules/2\\_activite/fcsh21.htm](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/cellules/2_activite/fcsh21.htm)

C'est en pédiatrie que le sang placentaire est principalement utilisé, en 2003, 77,3 % des patients français greffés avec une unité de sang placentaire étaient des enfants. Chez les enfants, en 2005, la greffe de sang placentaire représente 21,8% des

greffes de cellules souches hématopoïétiques. Et parmi ces greffes, 10% proviennent d'un don de sang en situation apparentée. [15]

Entre 1993 et 2006, on estime entre 7000 et 8000 greffes de sang de cordon non apparentées qui ont été réalisées à travers le monde. [3, 5]

## **8 - Les possibilités thérapeutiques récentes**

Toutes les recherches sont focalisées dans le but de surpasser la limitation due au nombre de cellules nucléées nécessaires dans le greffon car seule une minorité des dons de sang de cordon ombilical contiennent suffisamment de cellules pour le traitement de patients de plus de 50 kg. Cette limitation empêche donc l'expansion de la pratique aux adultes. [8]

### **8.1 - Expansion ex vivo**

Grâce à des facteurs de croissance hématopoïétiques, il est possible de multiplier jusqu'à cinquante fois le nombre de cellules souches hématopoïétiques que contient le sang de cordon ombilical. La perfusion de ces unités est composée de 80% de sang non traité et de 20% de sang ayant fait l'objet de techniques d'expansion.

Pour le moment, bien que l'utilisation de ces greffes ait été bien tolérée, il n'y a pas eu d'amélioration en terme de résultats cliniques.

Toutefois, les recherches continuent dans cette voie. [16]

### **8.2 - Greffe en conditionnement atténué**

Cela augmente le nombre de patients éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment les personnes âgées et/ou en moins bonne condition physique car elles sont mieux tolérées. Ces greffes associent un conditionnement pré greffe moins intensif et une réinjection des lymphocytes du donneur pour avoir un effet GVL augmenté.

### 8.3 - Injection Intra-Moelle osseuse

Les modèles animaux ont montré que moins de 20% des cellules souches hématopoïétiques injectées par voie intraveineuse atteignent la moelle osseuse. Il a alors été suggéré l'injection de cellules souches hématopoïétiques directement dans la moelle osseuse pour améliorer la prise de greffe. Mais même si cette injection est bien tolérée, il n'a pas été démontré à ce jour d'impact sur l'évolution clinique des patients.

### 8.4 - Greffe de deux sangs de cordon

Barker et al. ont rapporté la première greffe réussie de deux sangs de cordon chez un même receveur.

Les deux greffons doivent avoir une compatibilité d'au moins 4/6 HLA entre eux et avec le receveur. Après le 100<sup>ème</sup> jour, l'hématopoïèse provient d'un seul greffon, l'autre ayant servi à faciliter la prise de greffe et donc de diminuer le risque majeur d'infection. [6, 8]

Cette technique est utilisée en France depuis 2004.

## Deuxième partie :

# Les banques de sang placentaire

### ***1 – Organisation au niveau mondial : Netcord***

Le groupe Netcord a été fondé en 1998 sous l'initiative des banques de Barcelone, Düsseldorf et Milan. En 2004, Netcord représentait 15 banques établies en Europe, aux Etats-Unis, au Japon et en Australie.

Netcord foundation est un organisme à but non lucratif dont la mission est de promouvoir des banques de sang placentaire de haute qualité et de standardiser les procédures.

Tous les membres de l'organisation Netcord doivent remplir les standards de qualité FACT/Netcord (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) et doivent obtenir leur accréditation. Ce cahier des charges strict concerne l'information délivrée aux familles donatrices, le mode de prélèvement, les contrôles sanitaires, la qualité de la conservation, la traçabilité et le mode de délivrance aux équipes de greffe.

Une autre mission est la communication et l'échange via Internet de sang de cordon sur la base de données internationales. Afin de faciliter les recherches d'unités de sang placentaire par les centres de greffe, Netcord a instauré un programme de

recherche en ligne : « Netcord Virtual Office ». Ceci permet d'obtenir un rapport de recherche sur toutes les unités du répertoire Netcord.

En octobre 2006, le nombre total de sangs placentaires répertoriés par Netcord est de 124 715 unités. Et 4934 greffes ont été réalisées à travers le monde à partir de sangs placentaires inventoriés par l'organisation. [17] (voir en annexe 4)

## ***2 – Organisation au niveau Européen : Eurocord***

Eurocord est un programme de recherche lancé en 1996 par le European Group for Blood and Marrow Transplantation.

L'association européenne Eurocord a pour but de permettre aux scientifiques et médecins de partager leur expérience et de mener en collaboration des études sur les propriétés du sang de cordon. Ainsi, elle coordonne les connaissances sur l'immunologie et l'hématopoïèse du sang de cordon, et les études sur les possibilités de transfert de gènes dans les cellules souches.

Elle a pour but de standardiser les méthodes de prélèvement, les tests et la cryopréservation des sangs placentaires à stocker.

De plus, elle évalue les résultats cliniques, à l'aide d'un registre européen des patients ayant reçu une greffe de sang de cordon. Enfin elle mène des études dans le but de comparer la greffe de sang placentaire avec les autres sources de cellules souches hématopoïétiques. [15]

Les standards internationaux publiés par FACT/NETCORD ont été transposés au niveau européen par l'organisation JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT). JACIE est une démarche qualité qui a pour but de permettre une harmonisation des pratiques entre les différentes équipes de greffe européenne, et d'optimiser et sécuriser la prise en charge du patient greffé.

Un enjeu du CHU de Nantes, est que l'accréditation JACIE va être une obligation pour pouvoir continuer à utiliser des greffons étrangers. Ainsi des groupes de travail élaborent tous les protocoles nécessaires à partir du recueil du sang placentaire

jusqu'à sa greffe. C'est dans ce cadre que nous avons revu et rédigé de façon plus adaptée le mode opératoire du « prélèvement de sang placentaire dans le cadre familial » disponible au bloc obstétrical. (voir en annexe 1)

### **3 - Le réseau français**

Outre les données scientifiques et l'expérience d'autres pays, c'est le fait qu'il y a plus de chance de trouver un donneur compatible parmi les donneurs de son pays qui a conduit la France à mettre en place un réseau de banques de sang de cordon.

Le principe de volontariat, de gratuité et d'anonymat prévaut pour le don de sang de cordon.

Un protocole d'organisation national pour la conservation du sang placentaire a été élaboré en 1998, sous le contrôle de l'Etablissement français des greffes et l'Etablissement Français du Sang (anciennement Agence Française du Sang), en collaboration avec l'Association France Greffe de Moelle.

Les 4 établissements initialement affiliés au réseau de banque de sang placentaire sont :

- Les établissements de transfusion sanguine de Besançon, Bordeaux, Paris (Hôpital Saint Louis), et l'institut Paoli-Calmette de Marseille pour l'organisation des prélèvements en collaboration avec les maternités, la qualification des dons, la cryopréservation des greffons et les enregistrements à France Greffe de moelle (connecté à Netcord).
- L'établissement Français du sang d'Annemasse pour la conservation à long terme (pour une durée estimée entre 10 et 15 ans) des greffons dans l'azote liquide.

Depuis l'hôpital Saint-Louis et l'établissement de Marseille ont du cesser leur activité pour des raisons financières, et les sites de Bordeaux et Besançon réalisent la conservation à long terme des greffons collectés.

Une autre motivation dans la création d'une banque nationale est le fait qu'un sang de cordon coûte beaucoup moins cher s'il provient du réseau français. En France, un sang placentaire revient à environ 5000 à 6000 euros.

En pratique, les patientes des maternités concernées reçoivent une information pendant la grossesse. Pour les patients ayant donné leur consentement, un entretien médical est réalisé pendant la grossesse pour vérifier qu'il n'y pas de contre-indications à l'utilisation thérapeutique du don : grossesse pathologique, maladies héréditaires... (voir la liste en annexe 3).

S'il n'y a pas de contre-indications pendant le travail, après le prélèvement, le don est sécurisé par les sérologies faites à la mère le jour de l'accouchement et 2 mois après. Un examen médical du nouveau-né est fait à J2 et à 4 mois de vie. Enfin une étiquette du réseau français du sang placentaire est apposé sur le carnet de santé de l'enfant, afin que la banque soit prévenue en cas de maladie grave de l'enfant.

Le but de cette démarche était de pouvoir offrir aux patients des greffons présentant la meilleure sécurité sanitaire et la meilleure qualité possible. Dès sa création, le réseau français de sang placentaire a aussi établi des critères de sélection plus sévères que ce que les autres banques mondiales exigent tel que le volume prélevé supérieur à 80 ml et un nombre de cellules CD34+ par greffon supérieur ou égal à  $2 \times 10^6$ . L'objectif était de stocker 5000 greffons de sang de cordon avant 2003.

En décembre 2005, 5502 sangs de cordon ont été validés après quarantaine et inscrits sur le fichier France Greffe de Moelle.

#### ***4 - Les banques autologues dans le monde***

Les banques « autologues » ont été créées par des firmes privées dans le but de proposer à de futurs parents de conserver, contre rémunération, le sang de cordon ombilical de leur nouveau-né pour son usage propre ou celui de parents proches. Leur message publicitaire consiste à dire que cet acte est une véritable « assurance

biologique » pour l'enfant à naître dans le cas où il développerait une maladie grave au cours de sa vie.

C'est le personnel de la maternité qui est chargé de collecter le sang à l'aide de trousse de prélèvements fourni par les banques commerciales.

## 4.1 – Situation

Parmi la centaine de banques de sang de cordon dans le monde, environ 25% sont des banques commerciales.

On trouve ces banques principalement en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et en Chine. En Europe, on les trouve notamment en Allemagne, en Autriche, en Belgique, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. [19]

## 4.2 – Législation

### En Europe

Le statut légal du sang placentaire reste flou dans de nombreux pays. C'est la non définition du statut légal de sang de cordon qui a permis l'apparition de banques privées depuis plusieurs années.

On peut toutefois citer l'exemple de l'Italie qui, depuis 2002, est la seule à disposer d'une ordonnance qui interdit l'installation de banques privées à but lucratif.

En Belgique, un décret royal de 2003, interdit l'utilisation de tissus à des fins préventives d'intention différée ainsi que la poursuite d'un but lucratif et toute forme de publicité sur de telles banques.

Au Royaume-Uni, la première banque privée a été fondée en 1995 (New England cord blood bank). Depuis, cette société dit recevoir des prélèvements de nombreux pays dans le monde entier. D'autres banques à but lucratif sont autorisées et en activité au Canada, Etats-Unis, Espagne, Allemagne, Pologne, Nouvelle Zélande, Mexique... [20]

### En France

Pendant longtemps, en France, le sang de cordon était considéré comme un déchet biologique sans valeur dont l'élimination était sous la responsabilité de l'établissement où se déroulait la naissance. L'Etablissement Français de Greffe souhaite que le sang de cordon ait le statut de tissu humain comme tous les autres types de cellules souches hématopoïétiques, mais il n'existe toujours pas de réglementation spécifique concernant le sang de cordon. Néanmoins, les réglementations du code de la santé publique relatives aux tissus et aux cellules lui seraient applicables.

Il semble que, malgré l'absence d'interdiction, aucune banque commerciale ne se soit encore établie en France car elles ne semblent pas satisfaire aux principes fixés par le code de la santé publique (gratuité et consentement des donneurs) et aux règles de bonnes pratiques. [18, 19]

## 4.3 - Problématiques éthiques

### 4.3.1 - Principe de non commercialisation du corps humain : respect de la dignité et de l'intégrité humaine

Ces banques privées à but lucratif ont un coût moyen de conservation qui est d'environ 1000 euros au moment du prélèvement puis ont un coût annuel de l'ordre de 100 euros. [21]

### 4.3.2 - Problème éthique lié à la légitimité de cette conservation

On comprend bien que l'on ne peut pas avoir recours à ce sang pour des pathologies congénitales puisque les cellules du sang placentaire sont elles-mêmes porteuses de l'anomalie génétique à l'origine de la pathologie que l'on souhaite corriger.

D'autre part, une des propriétés de l'allogreffe est d'éradiquer les cellules anormales susceptibles d'avoir survécu au traitement pré greffe, ceci étant essentiel dans la prise en charge des hémopathies malignes. Ainsi cette réaction favorable n'existe pas dans les greffes autologues. De plus, en cas de leucémie, les cellules du patient sont susceptibles d'acquérir elles aussi un caractère malin.

La plupart des indications de greffe autologue concernent des adultes souffrant d'une aplasie liée à une chimiothérapie ou à une radiothérapie. Ces greffes sont le plus souvent pratiquées en prélevant les cellules souches du sang périphérique préalablement à la thérapie, après stimulation avec des facteurs de croissance. Ainsi, il n'existe pratiquement aucune indication de conservation de sang de cordon à la naissance en vue d'une greffe autologue ultérieure.

La probabilité qu'une greffe autologue soit nécessaire a été estimée à un risque sur 10 000 à 200 000 avant l'âge de 20 ans. [20]

#### 4.3.3 - Problème des « fausses promesses » ou le droit à l'autodétermination sur la base d'informations exhaustives et correctes

Les banques privées mettent en avant les possibles progrès de la science et présentent cette conservation comme une assurance pour la santé de l'enfant. Certaines banques n'hésitent pas à dire que l'on est « *sur le point de pouvoir utiliser ces cellules souches pour combattre le cancer du poumon, la sclérose en plaque, le diabète, le lupus, le Sida ...* [21] ». Elles appuient aussi sur le fait que la naissance de l'enfant est l'occasion unique de « *conserver le sang crucial de cordon ombilical avant qu'il soit perdu à tout jamais.* »

Ces dernières années, la recherche sur les cellules souches s'est rapidement développée. Mais la possibilité d'utiliser ses propres cellules souches de sang de cordon à des fins de médecine régénératrice est actuellement purement hypothétique, la recherche n'en est qu'à ses tous débuts dans ce domaine. Il est par conséquent hautement hypothétique que les cellules de sang de cordon conservées en vue d'un usage autologue présentent une quelconque valeur pour l'avenir.

Les services que ces banques proposent ne peuvent être utilisés de façon réaliste dans un avenir prévisible.

On voit aussi ces banques commerciales introduire une notion de culpabilité envers des parents qui sont rendus vulnérables par l'arrivée de leur enfant. Seront-ils de mauvais parents s'ils ne consentent pas à une telle dépense ? Cela pourrait inciter des

personnes à consacrer de l'argent à quelque chose qu'elles ne peuvent pas réellement s'offrir et qui peut ne pas valoir les sommes investies.

#### 4.3.4 - Principe de justice, de solidarité, et du caractère équitable de l'accès aux soins

Il y a un risque de détournement des sangs placentaires des banques publiques vers les banques privées qui est susceptible d'aboutir à un appauvrissement des banques à but non lucratif et à une mise en péril du principe de solidarité. [20]

Enfin, si la médecine devait se développer de telle sorte que l'utilisation de cellules souches autologues présente un intérêt, la conservation devrait être assurée par le secteur public, de façon à garantir à tous un accès équitable aux soins de santé.

#### 4.3.5 - Problème éthique lié à la durée de conservation du sang placentaire et à la fiabilité des banques

Nous ne connaissons pas avec certitude la période de viabilité du sang de cordon ombilical congelé. Les données publiées par Broxmeyer *et al.* laissent entendre que le sang placentaire peut être conservé à l'état congelé, dans de l'azote en phase liquide, pendant 10 à 15 ans, tout en permettant de récupérer des cellules souches efficaces à la réussite de la greffe.

Parmi les banques privées consultées, nous retrouvons souvent une offre qui correspond à une congélation pour une durée de 15 à 20 ans.

De plus, ces banques commerciales sont susceptibles de faire faillite ou de stopper leur activité à tout moment, ce qui risque de causer préjudice aux consommateurs. Enfin, contrairement aux banques publiques qui adoptent des pratiques conformes aux normes établies, les banques commerciales ont des modalités de conservation beaucoup moins contrôlées et définies.

#### 4.3.6 - Problème lié aux familles ayant eu un antécédent

On peut comprendre que des parents soient fortement tentés de conserver le sang de cordon de leur enfant s'ils ont connu une maladie du sang chez un de leur aîné ou dans

leur famille. Or dans ce cas précis, les équipes d'hématologie sont attentives à demander la conservation du sang placentaire lors d'une nouvelle naissance, il en est de même pour les familles connues pour avoir un typage HLA particulièrement rare. Le prélèvement et le stockage de ce sang de cordon ne sont pas à la charge des parents puisqu'ils sont effectués par la banque publique.

#### 4.4 - Avis des comités d'éthique et position des professionnels de santé

##### 4.4.1 - Comité Consultatif National d'éthique [22]

En avril 2002, le CCNE rend son avis concernant les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche. Selon lui, bien que l'interdiction des banques privées ne puisse être recommandée, il convient d'attirer l'attention sur un certain nombre de risques : opposition au principe de solidarité, provocation pour les pays les plus pauvres, suscitation d'utopies, sentiment de culpabilité...

En conclusion, le CCNE recommande aux instances publiques de promouvoir le développement de banques publiques conservant le sang de cordon ombilical à des fins allogéniques.

##### 4.4.2 - Groupe Européen d'Ethique des sciences et nouvelles technologies (GEE) [19]

Cet avis concernant les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical est émis en mars 2004.

Il ne propose pas l'interdiction des banques commerciales mais estime qu'il convient de décourager leur installation, car à ce jour, elles ne « *présentent aucune utilité réelle en termes de possibilités thérapeutiques* ». Et si installation il y a, il est jugé indispensable de veiller à l'exhaustivité des informations délivrées et de soumettre ces banques aux mêmes normes qualitatives que toute autre banque de tissus.

#### 4.4.3 - L'Académie Nationale de Médecine [23]

Elle constate qu'il n'existe aucune indication thérapeutique dans l'état actuel des connaissances, admet qu'il n'est pas impossible que des indications puissent faire jour et suggère l'élaboration d'un statut juridique pour les cellules souches issues de sang placentaire et l'interdiction de l'implantation de banques commerciales privées, ainsi que toute démarche publicitaire dans les maternités.

#### 4.4.4 - Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France [39]

Il déconseille aux professionnels de la naissance (médecins et sages-femmes) d'accepter de faire des prélèvements de sang de cordon en vue d'une conservation autologue dans une banque privée, à la demande des parents. Et encourage le don gratuit et bénévole de sang de cordon pour alimenter des banques publiques.

### 4.5 - Une question d'actualité

Depuis cet été, les français ont pu voir de façon plus régulière l'apparition des cellules souches de sang de cordon dans les médias.

La question s'est médiatisée par l'intermédiaire de footballeurs, conservant le sang de cordon de leur nouveau-né dans l'objectif de pouvoir les utiliser dans un but thérapeutique pour traiter des problèmes de cartilages ou de ligaments.

En Janvier 2007, une équipe américaine a publié la première greffe de sang de cordon autologue chez une enfant atteinte de leucémie lymphoblastique aiguë. Le sang de cordon de la petite fille avait été conservé par ses parents dans une banque privée. C'est avec l'accord des parents que les hématologues ont écarté la possibilité de greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur pour tenter ce type de greffe. L'un des coauteurs travaille d'ailleurs pour la banque privée qui a traité le sang placentaire de l'enfant. Deux ans après la greffe, la patiente est en rémission complète.

Il est important de préciser que la greffe autologue est une indication rare dans les maladies malignes car d'une part il n'y a pas l'effet bénéfique du greffon contre

l'hôte et d'autre part, on ne sait pas si le greffon contient des cellules susceptibles de se transformer en cellules malignes.

Néanmoins, cela relance la question de la légitimité des banques privées. Le Pr Gluckman déclare qu'il est urgent de lancer ce débat en France.

Et enfin récemment, en février 2007, le groupe Virgin a annoncé la création d'un nouveau type de banque « mutualiste ». Les parents paieront pour le prélèvement mais 80% du recueil sera destiné à alimenter les réseaux publics de dons de sang placentaire. L'usage des 20% dépendra des progrès scientifiques sur l'expansion des cellules souches. Le Pr Gluckman soutient l'initiative de ce projet qui mélange altruisme et intérêts privés.

Devant l'avancée de la science, et les sollicitations des banques privées implantées dans des pays limitrophes, la demande d'information des parents va commencer à apparaître dans nos maternités. Et c'est nous, professionnels de la naissance, qui seront en première ligne pour y répondre.

C'est pourquoi notre rôle est de nous intéresser aux possibilités du sang placentaire afin que les futurs parents puissent prendre des décisions à partir d'une information juste et complète.

# Troisième partie :

## Le rôle de la sage-femme

### **1 - Le prélèvement**

D'après l'arrêté du 16 Décembre 1998 paru au Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 1998, le prélèvement doit est fait par un médecin ou par une sage-femme sous sa responsabilité.

Avant qu'une sage-femme puisse réaliser seule le prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de sang placentaire, elle doit avoir réalisé au minimum cinq prélèvements sous encadrement. Cette formation sert à optimiser le volume du prélèvement, une diminution des problèmes d'étiquetage, de contamination bactérienne et de coagulation. [16]

A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus international concernant les procédures de prélèvements de sang de cordon dans les maternités concernées. En effet, la méthode optimale de prélèvement du sang de cordon ombilical n'a pas encore été clairement établie, et chaque maternité rédige ses propres protocoles selon des recommandations publiées.

Néanmoins, les données actuellement disponibles semblent favoriser le recueil de sang placentaire avant la délivrance.

## 1.1 - Protocole pour le prélèvement de sang placentaire après une naissance par voie basse lorsque le placenta est in utero.

### 1.1.1- Objectif

Définir les modalités et conditions pratiques de réalisation d'un prélèvement de sang de cordon pour greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de dons familiaux.

Le but est d'obtenir un greffon de qualité sécurisé.

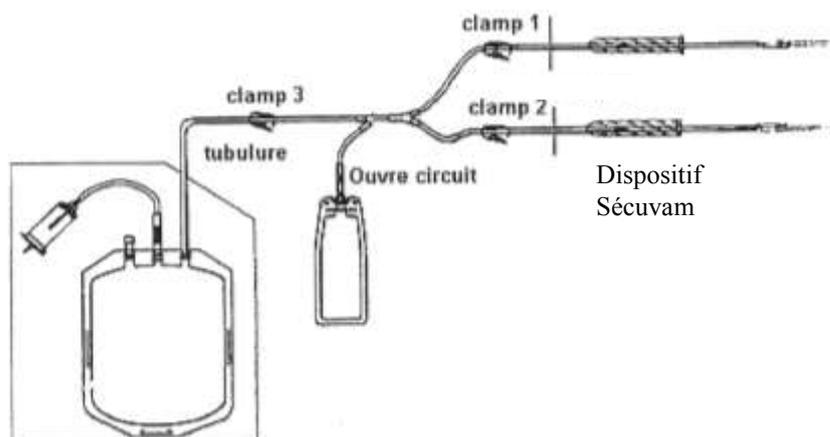
### 1.1.2 - Matériel nécessaire

Le matériel doit toujours être vérifié par la sage-femme :

- Chariot de soin
- 3 pinces à clamer
- gants stériles
- compresses stériles imbibées d'antiseptique (Bétadine dermique)
- Dispositif de prélèvement de sang placentaire Maco Pharma dont l'intégrité aura été vérifiée (un deuxième doit être disponible à proximité).

Ce dispositif est un système fermé de prélèvement ce qui a pour but de minimiser les risques de contamination bactérienne.

Dispositif de prélèvement de sang placentaire (Réf : MSE2205P)



### 1.1.3 - Pré requis

#### - dans le cadre du don allogénique non apparenté

- s'assurer de l'accord médical au prélèvement (voir en annexe 3)
- s'assurer que la patiente est toujours consentante au don.
- vérifier que la candidate au prélèvement ne présente pas de contre-indications obstétricales et infectieuses au prélèvement en salle de travail :
  - terme inférieur à 37 SA
  - rupture de la poche des eaux supérieure à vingt-quatre heures,
  - fièvre maternelle supérieure à 38° C,
  - liquide amniotique méconial,
  - poids du nouveau-né inférieur à 2 600 g.

#### - dans tous les cas

- vérifier que l'accouchement se déroule de façon compatible avec la réalisation du prélèvement. La sage-femme reste juge de l'opportunité du prélèvement au regard de la sécurité de la patiente, du nouveau-né et des autres parturientes présentes dans la salle d'accouchement. La sûreté de la prise en charge de l'accouchement ne devra jamais être compromise en vue de faciliter le prélèvement du sang de cordon ombilical.

### 1.1.4 - Technique [16, 24]

- 1- Clamper le cordon à environ 5 cm de l'enfant et le sectionner afin de laisser pendre le cordon.

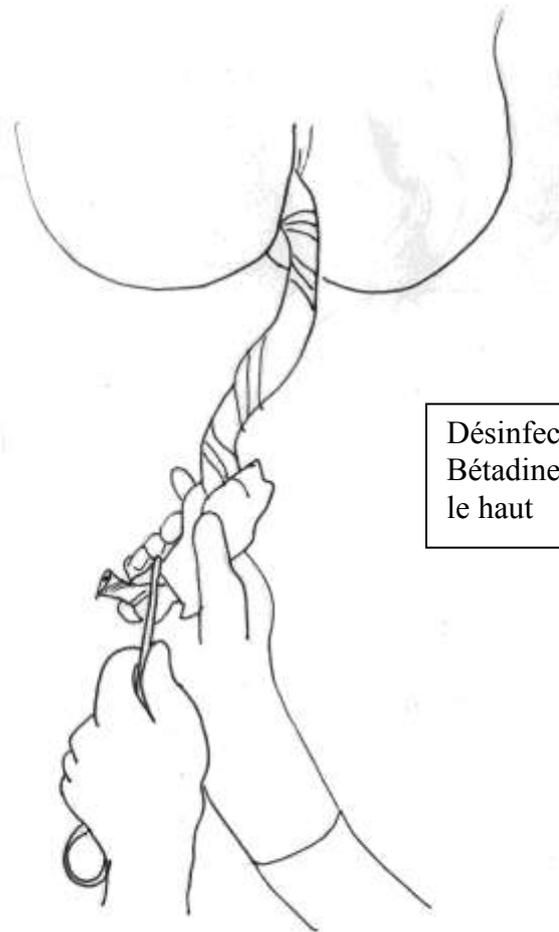
Au CHU de Nantes, la pratique est de réaliser un clampage rapide du cordon. Cette pratique permet l'augmentation du volume de sang placentaire mais pose un problème éthique, lié au risque d'anémie pour le nouveau-né, chez un certain

nombre d'équipes. Ainsi le choix du moment du clampage du cordon revient à l'équipe d'obstétrique.

2- Mettre des gants stériles

3- Désinfecter à l'aide des compresses imbibées de bétadine sur environ 10 à 20 centimètres en partant de l'extrémité du cordon pour remonter jusqu'à la vulve.

Lorsque le prélèvement a lieu dans le cadre d'un don intrafamilial, le maximum de sang doit être recueilli, il est donc souhaitable de réaliser les prélèvements (pH veineux et artériel, si besoin sérologie de la toxoplasmose, groupe sanguin, coombs, procalcitonine...) qu'une fois le recueil de sang placentaire fait.



Désinfection à la  
Bétadine® du bas vers  
le haut

4- Piquer dans la veine ombilicale au dessus du clamp avec une des deux aiguilles.

Le sang s'écoulera par gravité, il faut donc abaisser la poche pour accroître le débit.

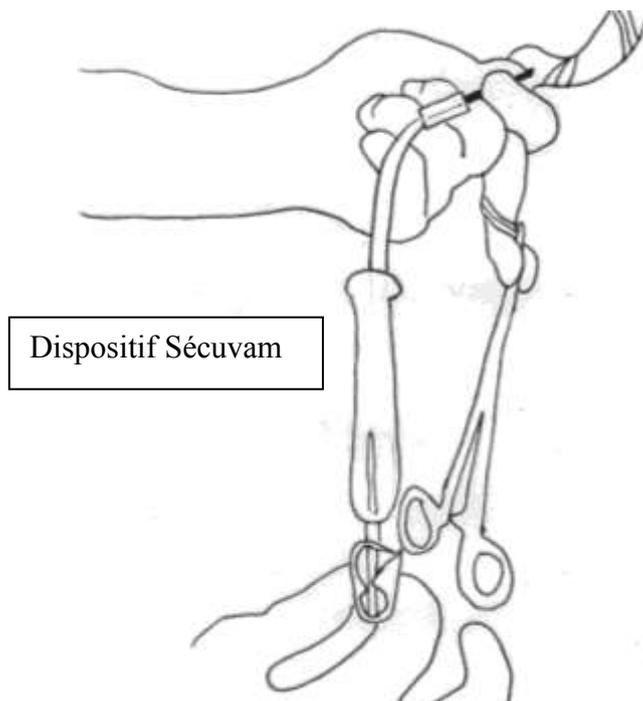


- 5- Lorsque le sang arrête de couler spontanément, traire le cordon avec une main aussi longtemps que le sang parait s'écouler.

Ce geste prend environ 2 à 4 minutes.

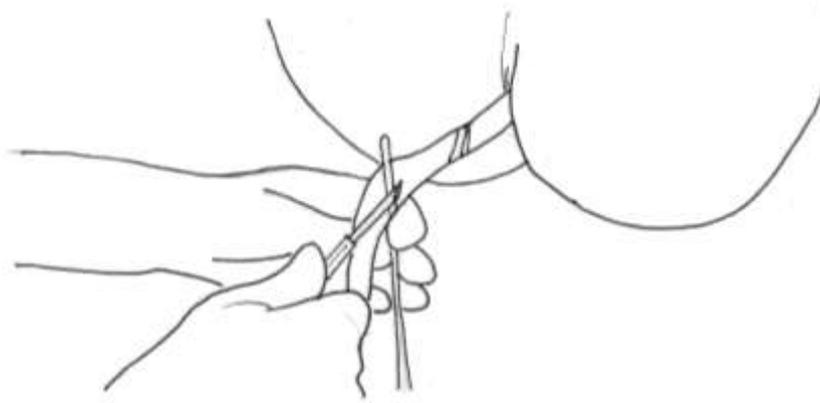


- 6- Lorsque le sang ne s'écoule plus, placer un deuxième clamp au dessus de l'aiguille, retirer l'aiguille en la sécurisant (dispositif Sécuvam) et clamer la tubulure



7- Essorer le cordon, de bas en haut depuis le clamp jusqu'au périnée et replacer la pince à clamer près de celui-ci. Le but de cette manœuvre est d'éviter de perdre du sang qui aurait continué à s'écouler vers le bas du cordon.

8- Après une nouvelle désinfection, faire une ponction de la veine ombilicale avec la deuxième aiguille.



9- Aider l'écoulement du sang en massant le globe utérin. Si le sang s'écoule encore, continuer le prélèvement pendant le cheminement du placenta jusque dans le vagin.

10- Lorsque le prélèvement est fini, retirer l'aiguille et la sécuriser, et clamer la tubulure près de la seconde aiguille.

Purge des tubulures et de l'anticoagulant : cette étape n'est nécessaire que si le volume est supérieur à 150 ml. (c'est-à-dire quand la poche de recueil est pleine car la quantité d'anticoagulant déjà présent dans la poche de recueil est suffisante pour une quantité de sang inférieure à 150ml)

- 1- Casser l'ouvre circuit de la petite poche d'anticoagulant
- 2- Vider l'anticoagulant dans la tubulure
- 3- Purger le sang présent dans les tubulures jusque dans la poche

11- Vider les tubulures dans la poche de prélèvement, cela permet de maximiser le prélèvement et d'éviter la coagulation du sang se trouvant dedans.

12- Enfin clamber (3<sup>ème</sup> clamp) au plus près de la poche



Clamber près de la poche après purge des tubulures

Aiguilles sécurisées

#### 1.1.5 - Etiquetage du prélèvement

Placer l'étiquette IPP de la mère sur la poche de recueil puis faire vérifier que les informations sont exactes par la patiente elle-même.

#### 1.1.6 - Renseignements de la fiche technique de prélèvement

Remplir la fiche « traçabilité du prélèvement de sang de cordon ». (voir en annexe 2)

### 1.1.7 - Prélèvement pour sécurisation du don

Prélever 4 tubes de sang de la donneuse pour les contrôles sérologiques : 2 tubes secs de 10 ml et 2 tubes secs de 5ml. Remplir les 3 bons spécifiques d'examens : « bilan biologique pour don sang de cordon » virologie, parasitologie et bactériologie. (voir en annexe 2)

Les sérologies effectuées sont : la syphilis, la toxoplasmose, le HIV, l'antigène P24, l'hépatite B, l'hépatite C, le cytomégalovirus, l'Epstein-Barr virus, l'herpès simplex virus.

Prélever une placentoculture selon les procédés du service.

### 1.1.8 - Transfert du prélèvement :

- envoyer les bilans et leurs bons au centre de tri par le pneumatique.

- Faire porter le prélèvement en main propre au personnel de l'Etablissement Français du Sang dans la mallette de transport spécifique à température ambiante dans un délai d'une heure maximum. La personne qui achemine le prélèvement doit être informée de l'importance de celui-ci.

Le prélèvement est accompagné de la fiche de «traçabilité du prélèvement de sang de cordon». Ce document a 3 feuillets : 1 à l'EFS, 1 pour le service d'oncologie pédiatrique (transmise par l'EFS), 1 qui doit être ramenée pour mettre dans le dossier de la patiente.

### 1.1.9 - Suivi maternel et pédiatrique post don allogénique:

- pour l'enfant :

En période néonatale : Examen par un pédiatre dans les premières 48h de vie. La feuille « qualification clinique néo-natale » doit être remise au service accueillant le nouveau-né. (voir en annexe 2)

En période post natale : Examen par un pédiatre entre le 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> mois de vie.

- pour la patiente :

Seconds contrôles sérologiques entre 2 et 4 mois après l'accouchement.

## 1.2 - Le prélèvement de sang placentaire lorsque le placenta est ex utéro.

Dans les établissements étrangers réalisant le prélèvement de sang de cordon après la délivrance du placenta, c'est habituellement une équipe formée par la banque de sang de cordon qui effectue la procédure.

Le prélèvement a lieu dans une salle dédiée au recueil. Le placenta est placé dans un champ stérile sur une table en hauteur percée d'un trou pour laisser le cordon ombilical pendre. Après désinfection, la veine ombilicale est ponctionnée pendant que le placenta est manipulé afin que le sang s'écoule. [9]



Umbilical cord blood collection (MJA 2006 ; 184 :

408)

Un des avantages de cette méthode est qu'elle est plus facile à réaliser et qu'elle n'interfère pas avec le déroulement de la délivrance, mais, comme nous le verrons plus loin, le volume et le nombre de cellules collectées est plus faible. De plus, cela peut augmenter le risque de la contamination bactérienne et de coagulation. [25]

### 1.3 - Les critères d'inclusion du don pour une greffe allogénique

Le sang placentaire pour don non apparenté doit répondre aux exigences suivantes définies par l'Etablissement Français du Sang:

- Volume prélevé supérieur ou égal à 80 ml
- Nombre total de cellules CD34+ supérieur ou égal à  $2 \cdot 10^6$  dans le volume prélevé
- Température de transport - conservation avant congélation comprise entre 4 et 20°C
- Délai de conservation avant congélation inférieur ou égal à 24 heures
- Contrôle de stérilité négatif
- Groupage ABO Rh Dd Cc Ee Kell déterminé
- Typage HLA Classe I AB par une technique de biologie moléculaire ou sérologique
- Typage HLA classe II DRB1, DQB1 par biologie moléculaire

### 1.4 - Le bilan d'activité de l'Etablissement Français du Sang

Fin 2003, les caractéristiques moyennes (+/- écart type) des greffons disponibles sur le fichier France Greffe de Moelle sont les suivantes :

- volume : 118 +/- 24 ml
- nombre total de cellules nucléées : 15 +/-  $6 \times 10^8$
- nombre total de cellules CD34 + : 5,5 +/-  $4 \times 10^6$

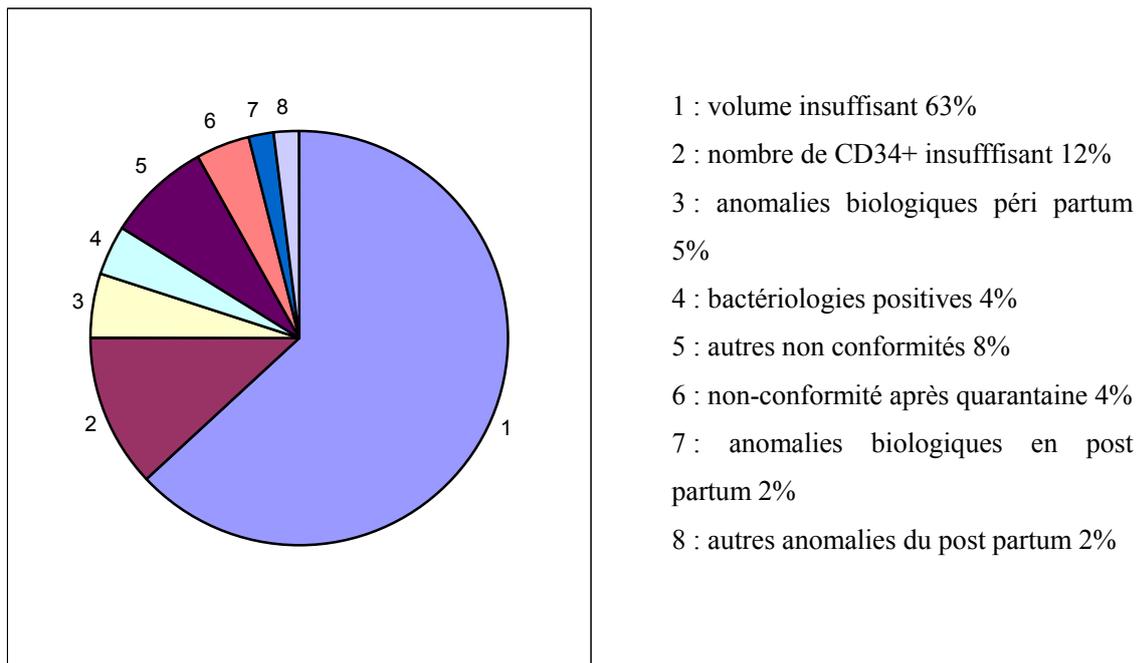
Le nombre total de cessions de sang placentaire est de 197 en décembre 2004 soit 1,54% des unités stockées. [26]

Le nombre d'unités conformes aux spécifications est encore en minorité. En effet, sur 1850 unités de sang placentaire réceptionnées en 2004, seulement 486 ont été validées soit 26% du total des unités prélevées. [27]

Dans la grande majorité des cas (63%), c'est le faible volume du prélèvement qui est à l'origine de la destruction du don.

Il reste peu de moyens pour améliorer les causes de destruction des autres poches, c'est pourquoi il est primordial de s'attacher à améliorer la technique de prélèvement et la connaissance des préleveurs pour réduire le nombre de dons détruits.

**Graphique 2 : Causes des poches non conformes en 2000**



Source :Raffoux C. Aspects immunogénétiques de la greffe de sang placentaire et Bilan d'activité RFSP/FGM France Greffe de Moelle JQS 23.09.05

### 1.5 - Les critères influençant la qualité du greffon

Différents facteurs ont été analysés pour voir s'ils pouvaient avoir une influence sur la qualité du prélèvement, c'est-à-dire le volume du prélèvement, le nombre total de cellules nucléées et le nombre de cellules CD34+.

### 1.5.1 - Poids de l'enfant

Dans l'étude de Mancinelli *et al.*, il apparaît que c'est le poids de l'enfant qui est le principal facteur qui influence les caractéristiques biologiques telles que l'augmentation du : volume total ( $p=0.000$ ), nombre total de cellules nucléées ( $p=0.000$ ), cellules progéniteurs ( $p=0.004$ ) et cellules CD34+ ( $p=0.003$ ). [28]

De même pour Ballen *et al.*, plus le poids de naissance est important et meilleure est la qualité du greffon. Ainsi chaque 500 grammes augmente le volume total de 6%, le nombre total de cellules de 11%, le nombre de CD34+ de 28% et le nombre de progéniteurs CFU-GM de 22%. [29]

Cela explique pourquoi, en France, les prélèvements issus d'enfants de poids de naissance inférieur à 2600 g ne sont pas retenus.

On retrouve les mêmes corrélations entre le poids du placenta et les caractéristiques du greffon.

### 1.5.2 - Mode de prélèvement

Les études concernant le mode de prélèvement ont, jusqu'à présent, montré des résultats discordants.

Lasky *et al.* ont montré que les procédés *in utero* et *ex utero* avaient des résultats similaires en ce qui concerne le taux de cellules nucléées, le nombre de progéniteurs et le nombre de cellules CD34+. [38]

Dans une autre série, Tamburini *et al.* ont évalué l'influence de la technique de prélèvement sur les caractéristiques biologiques de la poche de sang. Tous les prélèvements ont eu lieu lors de césariennes, 69 ont été collectés *in utero* et 82 *ex utero*. La proportion de poches conformes était comparable dans les deux séries (38 et 40%). Il n'y a avait pas de différence significative entre les deux méthodes en ce qui concerne le volume, le nombre total de cellules nucléées, le nombre de progéniteurs et les nombre de cellules CD34+. [30]

D'autres études remettent en cause ces résultats en évoquant que c'est la méthode de l'étude ou le faible nombre de prélèvements qui entraîneraient des différences non significatives.

Dans la série de Solvès et al. réalisée à la banque de Valence, 569 prélèvements lors d'accouchements voie basse ont été réalisés : 264 collectés in utero et 305 collectés ex utero. En moyenne, le volume collecté in utero est de 108.82 ml contre 98 ml pour la collection ex utero, la différence est significative. On retrouve aussi cette différence pour le nombre de cellules nucléées, les cellules CD34+ et les progéniteurs qui est plus important pour la technique in utero. [25]

Surbek et al. ont comparé la collection de sang placentaire avant et après la délivrance du placenta par une étude prospective randomisée. Après naissance par voie basse, 23 prélèvements ont été réalisés in utero et 19 ex utero. Le prélèvement in utero montre un volume prélevé plus important : 83.26 ml contre 48.42 ml ex utero ( $p=0.0007$ ). [31]

Au final, selon la plupart des études, il semble que le mode de collection in utero soit le plus adapté pour optimiser la proportion des prélèvements valides pour la mise en banque, et pour optimiser la qualité des greffons en terme de volume et de nombres de cellules.

### 1.5.3 - Mode de naissance :

L'étude de Yamada et al. démontra que le volume de sang placentaire était supérieur chez les patientes césarisées que pour les patientes ayant accouché par voie basse. (103.9 +/- 33 ml contre 84.2 +/- 25.5 ml).

La différence trouvée est due au clampage plus précoce et à la position du nouveau-né par rapport au placenta. [32]

### 1.5.4 - Motivation et entraînement du préleveur

Askari et al. trouvèrent que l'expérience des préleveurs avait une influence significative sur le volume des prélèvements. [33]

#### 1.5.5 - La longueur du cordon :

La hauteur de la colonne de sang directement disponible augmente quand la longueur du cordon augmente. On comprend l'importance de couper le cordon près du nouveau né afin de préserver sa longueur.

#### 1.5.6 - Stress fœtal pendant le travail

Il est probable que le stress foetal cause la mobilisation de certaines populations de cellules par l'intermédiaire de cytokines.

Certaines études ont montré que le stress pendant le travail, évalué par un score d'Apgar <7, un faible pH artériel à la naissance, la présence de liquide amniotique méconial, un travail long, une phase d'expulsion prolongée ..., avait des répercussions sur les caractéristiques biologiques du sang placentaire. En effet, le stress fœtal est associé à un nombre plus élevé de cellules nucléées, de progéniteurs et de cellules CD34+. [32]

Il apparaît donc que le sang placentaire prélevé après un accouchement difficile pourrait représenter des dons adaptés pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Askari et al. en concluent que la détresse fœtale ne devrait plus être un critère d'exclusion pour le prélèvement de sang de cordon ombilical, si les conditions à la naissance permettent celui-ci. [33]

#### 1.5.7 - Age gestationnel

Plus le terme est avancé et plus le nombre total de cellules est élevé, ce qui est corrélé à l'augmentation du poids de naissance et donc du volume prélevé.

D'autre part, l'étude de Surbeck et al. étudièrent les caractéristiques des sang de cordon prélevés lors d'accouchements survenant entre 24 et 38 SA. 77% des poches étaient compatibles pour des greffes chez des enfants de moins de 20 kg. Ainsi, il n'y a pas de raisons d'exclure le prélèvement de sang placentaire lorsque la naissance a lieu avant terme si une transplantation allogénique intrafamiliale est planifiée.

### 1.5.8 - Tabagisme

Ballen *et al.*, ont trouvé que les femmes qui ont fumé pendant leur grossesse ont une baisse significative du nombre de cellules CD34+ par rapport aux non fumeuses ( $2.0 \cdot 10^6$  vs  $2.4 \cdot 10^6$ ,  $p=0.04$ ). La différence n'était pas significative en ce qui concerne le volume, le nombre total de cellules nucléées et le nombre de progéniteurs CFU-GM. [29]

Il y a néanmoins un biais par le fait que les fumeuses ont en moyenne des plus petits bébés qui ont un nombre de CD34+ diminué.

### 1.5.9 - Parité

L'ordre de naissance a un effet significatif, avec des premiers bébés qui ont un volume, nombre de CD34+, nombre de cellules nucléées et nombre de progéniteurs CFU-GM plus important. Il y a une diminution de 17% du nombre de cellules CD34+ à chaque grossesse.

L'hypothèse est que les premiers bébés ont des durées de travail plus longues pour lesquels on retrouve un nombre total de cellules plus élevé.

En conclusion, les facteurs obstétricaux favorables au prélèvement de sang placentaire sont les prélèvements in utero, les durées prolongées de travail, un poids de naissance élevé, et un court délai entre la naissance de l'enfant et le clampage du cordon.

## ***2 - Des outils pour la formation des sages-femmes du bloc obstétrical***

Le protocole présent au bloc obstétrical, avait été rédigé par des hématologues sans avoir pu collaborer avec des professionnels travaillant en salle de naissance.

A partir des recherches et des essais de protocole, nous avons pu rédiger un protocole plus proche de la pratique obstétricale. Ce nouveau protocole a donc été validé et est actuellement disponible en salle de naissance. (voir en annexe 1)

D'autre part nous avons vu que la motivation et l'expérience du professionnel rentrent en compte pour la qualité du greffon. De plus, selon les recommandations la société des obstétriciens et des gynécologues du Canada, les soignants devraient bénéficier de renseignements sur le potentiel clinique des cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon ombilical, ainsi que les mesures quant à leur prélèvement, à leur conservation et à leur utilisation. [16]

Ainsi, nous avons trouvé intéressant de pouvoir mettre à disposition au bloc obstétrical un document facile à consulter, donnant des informations sur l'intérêt du prélèvement et sur la technique. Un support cd-rom nous a semblé être une solution adaptée.

# Quatrième Partie :

## Impact au CHU de Nantes

### ***1 - La greffe allogénique avec donneur apparenté***

#### 1.1 - Définition

Les allogreffes intra familiales, ou apparentées, sont réalisées à partir de greffons provenant de donneurs familiaux qui ont été sélectionnés sur des critères de compatibilité HLA avec le receveur.

Ces greffes allogéniques sont généralement réalisées à partir de frères ou sœurs HLA identiques, à partir de don de moelle osseuse, ou lorsqu'il s'agit de sang placentaire il est prélevé à la naissance de celui-ci. Statistiquement, les chances de trouver un donneur compatible dans sa fratrie sont de 25%, en pratique cette probabilité est d'environ 30%.

## 1.2 - Résultats dans la littérature

En 1998, Rocha *et al.* analysèrent 102 cas de greffes intrafamiliales chez des enfants, réalisées entre 1988 et 1998. Dans 80 cas, le donneur était HLA identique et dans 22 cas il y avait de 1 à 4 différences HLA.

Il n'y a pas eu de prise de greffe pour 18 patients.

A un an, le taux de survie était de 73% pour les greffes HLA identiques et de 30% pour les greffes HLA *mismatched*.

Cette étude a conclu que la greffe de sang de cordon apparentée donne des résultats comparables à la greffe de moelle osseuse. [10]

En 2000, une autre étude de Rocha *et al.* a comparé les résultats de greffe apparentée HLA identique avec du sang de cordon pour 113 receveurs ou avec une greffe de moelle chez 2052 receveurs.

Les résultats ont montré que le risque de GVHD était significativement plus faible pour la greffe de sang placentaire mais que le temps d'aplasie était allongé. Le taux de mortalité était similaire dans les deux groupes. [14]

Ces résultats ont justifié la collecte systématique du sang de cordon dans les familles ayant ou ayant eu un enfant affecté par une pathologie qui pourrait être traitée par une greffe de cellules souches hématopoïétiques. [35]

## 1.3 - La pratique au CHU de Nantes

Depuis quelques années, les sages-femmes du CHU de Nantes sont impliquées dans ce procédé de greffe de sang placentaire. En effet, depuis 1995, 27 sangs de cordon ont été prélevés en vue de greffes intrafamiliales.

Ces prélèvements étaient dans les premiers temps effectués par les médecins hématologues du service d'oncologie pédiatrique. Le nombre de prélèvements à effectuer augmentant ces dernières années, les sages-femmes, prenant en charge ces familles, ont du apprendre à réaliser cette procédure.

Bien que la procédure soit relativement simple, de part l'importance que représente ce geste, les sages-femmes ont besoin d'une formation afin d'effectuer ce prélèvement. Cela rentre dans le cadre de leur formation continue.

### 1.3.1 - Caractéristiques des sangs prélevés :

Sur les 27 prélèvements effectués depuis 1992, nous avons pu analyser les conditions de prélèvements sur 18 dossiers depuis 1998. Avant cette date, les données présentes dans les dossiers étaient insuffisantes.

#### - Concernant les contre-indications

Deux prélèvements présentaient des contre-indications car ils ont été effectués alors que le liquide amniotique était méconial. Il faut préciser que lorsque le recueil a lieu dans cette situation de greffe intrafamiliale, il faut passer outre les contre-indications qui ne mettent pas en danger la mère et le nouveau-né, et les signaler aux techniciens de l'EFS.

Ces deux prélèvements ont eu des bactériologies négatives et dans un cas le prélèvement a été utilisé pour une greffe.

- Par ailleurs, il n'y a eu aucune contamination bactérienne lors des prélèvements puisque toutes les bactériologies sont restées négatives.

#### - Conformité au moment de la décongélation :

Sur 18 poches congelées, huit ont été décongelées dans le but d'une éventuelle greffe. Sur les huit, seulement 3 ont été conformes à la décongélation, 4 ont dû être supprimées car elles étaient trop pauvres en cellules souches, et la dernière a été détruite car elle n'était pas conforme pour une sérologie.

- Volume des prélèvements effectués :

Le volume moyen est de 85 +/- 29 ml avec un maximum de 155 ml et un minimum de 47 ml. La répartition des volumes est représentée par le tableau suivant :

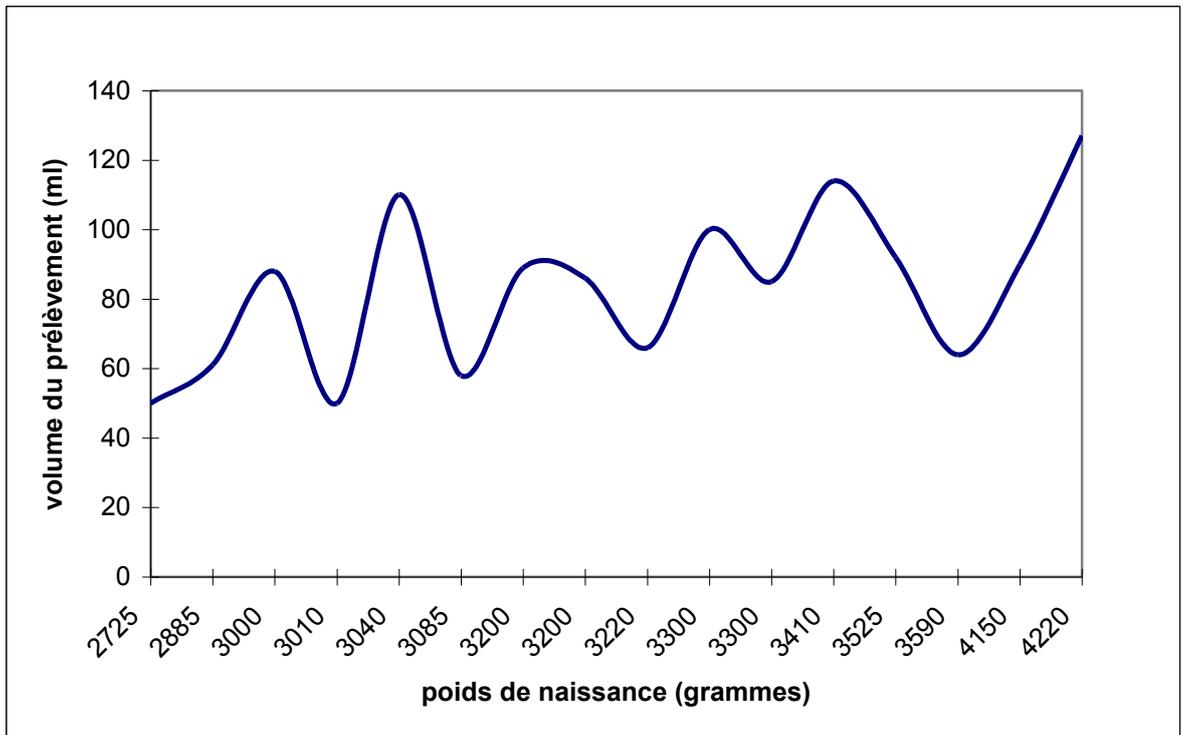
Tableau 3 : **Répartition des prélèvements selon leur volume**

Volume sanguin total	< 80 ml	80 à 100 ml	> 100 ml
Nombre de prélèvements	7	6	5
pourcentages	39%	33%	28%

Ainsi, on retrouve que seulement 61% des prélèvements effectués correspondaient aux normes de l'EFS.

Nous avons vu que le principal facteur influençant le volume du prélèvement était le poids de l'enfant et celui du placenta. Nous avons donc effectué un graphique représentant l'évolution du volume recueilli par rapport au poids de naissance de l'enfant.

Graphique 3 : **Volume des prélèvements en fonction du poids de naissance**



Malgré le faible nombre de dossiers analysés, nous pouvons observer une tendance à l'augmentation du poids du recueil quand le poids de l'enfant est plus élevé.

Nous n'avons pas pu réaliser ce même graphique en reprenant le poids du placenta car celui-ci était noté dans un nombre trop faible de dossiers.

#### - Nombre moyen de cellules CD34+ :

Nous avons vu que le seuil de conformité de l'EFS est un nombre de cellules CD34+ supérieur ou égal à  $2 \times 10^6$  dans le volume prélevé. La moyenne du nombre de cellules CD 34+ par prélèvement, est au CHU de Nantes de  $3.1 \times 10^6$  (écart type =  $2.5 \times 10^6$ ). Le minimum est de  $0.3 \times 10^6$  et le maximum de  $9 \times 10^6$ .

Au total, 6 prélèvements sur 18 (33%) n'étaient pas conforme aux critères de l'EFS. Parmi ces prélèvements trop pauvres en cellules CD34+, 4 n'avaient pas atteint un volume supérieur à 80 ml, et aucun n'atteignait 100 ml.

#### -Nombre de cellules nucléées par rapport au poids

D'après Gluckman *et al.*, des unités de sang placentaire contenant moins de  $3 \times 10^7$  cellules nucléées par kilogramme du receveur ne devrait pas être utilisées. Nous avons donc comptabilisé le nombre de prélèvements qui seraient utilisables en fonction du poids de l'aîné à la date du recueil du sang de cordon.

Le nombre moyen +/- écart type de cellules nucléées/kilogramme est de  $5.2 \pm 3.4 \times 10^7$ . D'après ces recommandations, 4 sangs placentaires (22%) étaient trop pauvres en cellules nucléées lors du prélèvement.

#### 1.3.2 - Evolution des familles prises en charge

C'est le médecin hématologue qui informe la famille de la possibilité de recueillir le sang de cordon à la naissance et qui prescrit le prélèvement de sang placentaire, cette proposition étant effectuée seulement si la mère est déjà enceinte.

Dans la majorité des cas, 13 prélèvements sur 17, l'indication du prélèvement était un antécédent de leucémie aiguë lymphoblastique chez un aîné. Dans 2 cas, l'indication était un antécédent de leucémie aiguë myéloïde, dans un cas pour une

drépanocytose homozygote et dans le dernier cas pour une maladie de Hunter qui est une maladie génétique liée à un déficit enzymatique.

Pour presque tous les dossiers, 17 sur 18 analysés depuis 1998, il n'y avait pas d'indication urgente de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ainsi, dans un cas, le prélèvement a été effectué alors que l'aîné, âgé de 18 mois, était atteint d'une leucémie myélomonocytaire du nourrisson. Il se trouvait dans une phase de la maladie où le recours à une greffe de cellules souches hématopoïétiques était nécessaire de façon urgente.

Il n'y avait pas de donneur disponible dans la famille, la réussite du prélèvement était donc primordiale. Les recherches de donneurs dans les fichiers nationaux et internationaux étaient en cours, un sang de cordon compatible HLA 4/6 était disponible en Espagne et un autre en Australie. Pour cet enfant, la naissance a été attendue mais elle n'a pas eu lieu précipitamment afin d'accélérer son traitement.

Après conditionnement, l'aîné a pu être greffé 4 mois après la naissance. Le seuil minimum du nombre total de cellules souches a été atteint car il a été greffé  $10.26 \times 10^7$  par kilogramme du receveur (pour un seuil minimum de  $4 \times 10^7/\text{kg}$  du receveur lors de la congélation). La prise de greffe a eu lieu dans un délai correct car l'enfant est sorti d'aplasie à J29 post greffe sans complications infectieuses.

Sept mois après l'allogreffe, il y a eu une perte progressive du greffon et rechute de la maladie. Une deuxième greffe à partir de la moelle osseuse de sa petite sœur a été effectuée un an après la greffe de sang de cordon. Il est sorti d'aplasie à J14 post greffe et a déclaré une GVHD cutanée traitée par corticothérapie. A ce jour, 2 ans plus tard, l'enfant est en rémission complète et en bonne santé sans séquelles majeures.

Deux autres greffes issues de sang placentaire prélevés au CHU ont eu lieu chez des enfants, âgés de 6 et 7 ans, tous deux atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. Les deux sangs placentaires étaient HLA identiques. Avec des taux de cellules nucléées totales de  $4.3 \times 10^7/\text{kg}$  et de  $5.1 \times 10^7/\text{kg}$ , les prises de greffe ont eu lieu dans de bons délais. Quatre et un an après les allogreffes les deux enfants sont en rémission complète et vont bien.

### 1.3.3 - L'impact du prélèvement sur la pratique obstétricale

Dans la quasi totalité des cas, un déclenchement médical de l'accouchement avait été programmé. Une seule patiente a refusé le déclenchement médical.

Dans 2 cas, l'accouchement a eu lieu avant la date prévue du déclenchement. Le but étant de faciliter l'organisation de l'équipe obstétricale et hématologique, un accouchement préparé et de jour semblait plus facile pour rassembler le matériel et le personnel nécessaire.

Cependant, à partir du moment où l'équipe est formée à cette procédure, il n'y a pas de justification à déclencher la naissance. En effet, si l'accouchement a lieu la nuit, le prélèvement peut être stocké au réfrigérateur (+4° pendant maximum 48 heures), jusqu'à l'ouverture de l'Etablissement Français du Sang.

Ainsi, si les conditions locales ne paraissent pas favorables, il paraît raisonnable que les déclenchements soient réservés aux personnes habitant loin du lieu de naissance, où aux femmes ayant déjà accouché rapidement. Il ne faudrait pas entraîner un risque de iatrogénie pour les personnes qui ne sont pas dans ce cas de figure. Dans notre étude, sept femmes (40%) habitaient hors du département.

Dans une grande majorité des cas, un hématologue du service d'hématologie pédiatrique devait se déplacer pour effectuer ou superviser le prélèvement. Dans seulement 3 cas (16%) ce sont des sages-femmes qui ont effectués seules le recueil, l'accouchement étant survenu trop rapidement pour que l'hématologue soit présent.

L'objectif est qu'à court terme, les sages-femmes et l'équipe d'obstétrique soient suffisamment formées pour effectuer seules la procédure.

## **2 - Essais**

Etant donné que le prélèvement de sang placentaire n'est pas un acte codifié dans la pratique obstétricale et qu'il reste rare, aucune donnée concernant d'éventuelles difficultés ou remarques n'ont été retrouvées dans les dossiers obstétricaux.

Ainsi, afin de déterminer la faisabilité du protocole de prélèvement en salle de naissance, nous avons effectués des essais avec des sets périmés chez des femmes ayant donné leur consentement éclairé.

Deux prélèvements ont été effectués avec la méthode in utero et les deux autres ont été ex utero. Nous avons pu repérer les principaux problèmes posés par chaque méthode.

## 2.1 - Méthode In utero

2.1.1 - La délivrance dirigée : la délivrance dirigée lors des prélèvements de sang placentaire a des impacts négatifs pour les deux raisons suivantes :

- La délivrance dirigée permet un décollement très rapide du placenta après la naissance et représente une difficulté lors du prélèvement car la quantité de sang récoltée est réduite. Dans ce cas les chances d'avoir un greffon de qualité sont réduites. D'autre part, le prélèvement du sang placentaire permet de "vider" le placenta ce qui permet aussi un décollement placentaire rapide.

- Lorsqu'on réalise une délivrance dirigée, la sortie du placenta doit se faire rapidement pour éviter l'enchatonnement de celui-ci. Or le recueil du sang placentaire est une méthode qui prend, selon les centres habitués à effectuer cette procédure, entre 5 et 20 minutes. Ce recueil est donc une manœuvre qui est susceptible de retarder la manœuvre de sortie du placenta, et par ce fait expose les femmes à un risque d'enchatonnement et donc de délivrance artificielle. Le recueil de sang placentaire qui doit être sans danger pour la mère et l'enfant engendrera donc de la iatrogénie.

Après discussion avec un gynécologue-obstétricien du CHU de Nantes, il a paru justifié de ne pas effectuer de délivrance dirigée lors d'un recueil de sang placentaire.

2.1.2 - La deuxième ponction : lors de chaque prélèvement, une quantité peu importante de sang a été recueillie avec la deuxième ponction, alors que celle-ci augmente le risque de contamination (bactérienne et par le sang maternel).

Au Canada, les kits de prélèvements utilisés n'ont qu'une seule aiguille et la ponction a lieu en bas du cordon.

A Bordeaux, les deux centres que nous avons contacté effectuent aussi, de préférence, une seule ponction.

Nous pouvons alors nous poser la question de la pertinence de cette deuxième aiguille.

## 2.2 - Méthode Ex utero

2.2.1 - problème de coagulation dans la veine ombilicale en raison du délai allongé entre la naissance de l'enfant et la réalisation du recueil.

2.2.2 - nécessité d'un espace de prélèvement adapté, de personnel supplémentaire et de la préparation du matériel en amont de la naissance.

## 2.3 - Caractéristiques des essais

- Au niveau du volume prélevé, on retrouve un minimum de 60ml et un maximum de 116 ml avec une moyenne de 83 ml. Seulement la moitié des poches aurait pu être stockées.

- Le nombre minimum de cellules CD34+ par prélèvement est de  $3.2 \times 10^6$  et le maximum de  $5.8 \times 10^6$ . Tous les prélèvements avaient une quantité suffisante en vue d'un stockage.

- Aucune contamination bactérienne n'a été retrouvée.

## **3 - Aspect psychologique et éthique**

### 3.1 - Aspect psychologique

Il est très facile d'imaginer l'état d'esprit dans lequel les parents peuvent se trouver face à une situation où leur enfant est gravement malade : voir son enfant souffrir et penser que l'on n'a pas tout fait pour lui n'est pas simple.

Il arrive qu'une grossesse soit mise en route dans le souci de soigner leur enfant malade, en espérant que le nouveau-né constituera un donneur compatible.

Mais même si la grossesse est envisagée afin d'investir l'enfant à naître, et pas uniquement comme un moyen, comment sera-t-il perçu par ses parents : l'enfant sauveur de son aîné ? L'enfant médicament et donc risque d'instrumentalisation de sa vie ? Quelles seront les relations entre l'enfant malade et le nouveau-né indemne ?

Les problèmes psychologiques peuvent devenir dramatiques dans des cas où le nouveau-né n'est pas compatible, que la greffe ne suffit pas à sauver l'enfant malade, ou pire, que la greffe entraîne directement le décès de l'enfant malade.

C'est pour éviter les débordements que les équipes d'oncologie pédiatrique proposent aux parents cette modalité de greffe de sang placentaire uniquement lorsqu'une grossesse est déjà en cours. Toutefois, les informations délivrées par Internet ainsi que les multiples émissions de télévision font que les parents peuvent entreprendre cette démarche bien avant que leur médecin ne le leur propose.

### 3.2 - Aspect législatif : le bébé du double espoir

Depuis peu, en août 2004, il existe une autre alternative à la grossesse spontanée dans l'espoir que le nouveau-né soit compatible puisque la loi encadrant le diagnostic préimplantatoire s'est modifiée, introduisant la notion de « bébé médicament ».

A l'origine, le diagnostic préimplantatoire, autorisé en France depuis 1994, consiste à rechercher certaines anomalies génétiques sur des embryons obtenus après fécondation in vitro.

Avec la modification de la loi, le diagnostic préimplantatoire peut être proposé à un couple pour choisir un embryon qui d'une part est indemne de la maladie génétique et d'autre part est compatible sur le plan immunitaire avec l'enfant né précédemment, qui lui est atteint d'un désordre hématologique sévère. Cette technique de diagnostic anténatal peut être utilisée dans des types de pathologies génétiques potentiellement traitables par une greffe de sang de cordon : par exemple l'anémie de Fanconi, la bêta-thalassémie, la drépanocytose...

Ce dépistage permet donc la naissance d'un enfant sain (premier espoir), qui pourra permettre de traiter son aîné (second espoir) : c'est donc le « bébé du double espoir ».

Les objections éthiques portent sur le projet d'enfant. Même s'il l'on sait qu'un projet d'enfant est toujours habité de nombreuses intentions qui dépassent l'enfant lui-même : quel risque d'instrumentalisation de la vie de l'enfant à naître ? Et quel devenir pour d'éventuels embryons sains non HLA compatibles ? [36]

Le Comité Consultatif National d'Ethique qui s'est prononcé sur cette question en juillet 2002 a conclu ainsi : « *Tout être humain doit être considéré comme une fin en soi et non comme un moyen (...). La justification première du DPI est la naissance d'un enfant indemne d'une affection génétique grave qui le menace. La recherche d'une compatibilité immunologique avec un enfant malade doit toujours venir en seconde position.* » [37]

Ainsi, il est très important de ne pas étendre cette technique à la généralisation d'une pratique du tri d'embryons uniquement dans l'intérêt d'un tiers. C'est pour cela que, selon la loi, cette technique ne peut être appliquée à des maladies non génétiques comme de nombreuses leucémies.

En France, trois centres sont agréés : Paris, Strasbourg et Montpellier. Pour le centre de Paris, une vingtaine de demandes de typage HLA d'embryons a été soumise. Six d'entre elles sont en dehors de tout contexte héréditaire et n'entrent donc pas dans le cadre de la loi. Aucun diagnostic préimplantatoire n'a encore été réalisé à ce jour à Paris, mais plusieurs patientes sont en cours de bilan. [36]

# Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons voulu faire connaître les possibilités thérapeutiques du sang de cordon. Ses avantages représentent une solution intéressante, son utilisation permettant de redonner l'espoir à un grand nombre de patients atteints de pathologies hématologiques pouvant être traitées par une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Face aux besoins croissants, le stockage de ces unités de sang placentaire a dû être organisé par des réseaux mondiaux. Mais cette pratique a aussi fait émerger de nouvelles problématiques concernant la conservation dans un but autologue.

La réussite du prélèvement de sang placentaire est de la responsabilité de l'équipe obstétricale prenant en charge la patiente. Le succès du prélèvement reposant sur l'implication des équipes, il nous a paru important de promouvoir ce geste par des outils adaptés, c'est-à-dire la mise en place d'un nouveau mode opératoire et un outil permettant une information sur l'intérêt de ce recueil de sang de cordon.

Devant ce geste aussi simple qu'important, l'engagement de la sage-femme est primordial. Grâce à ses compétences, elle est le point de départ du processus qui amènera le sang de cordon à être greffé. Et c'est par ses qualités relationnelles qu'elle permettra que le don s'effectue dans les meilleures conditions.

La sage-femme fait naître des enfants mais par cet engagement elle prolonge son action en permettant à des enfants et des familles de renaître à nouveau.

# Bibliographie

## Ouvrages

[1] Zittoun R., Samama M., Marie JP.  
Manuel d'hématologie 4<sup>ème</sup> édition  
Paris : Doin éditeurs, 1992, 446 p.

[2] Bignon JD  
Système HLA  
Encycl. Méd. Chir., Hématologie, 13-000-M-53, 2000, 16 p.

[33] Combalat PH, Binet CH, Desbois I *et al.*  
Hématologie pratique  
Paris : Doin éditeurs, 1991, 340 p.

## Articles de périodiques

[3] Gluckman E., Rocha V.  
Donor selection for unrelated cord blood transplants  
Current opinion in immunology, 2006, 18 , 5, p. 565-570

[5] Rubinstein P.  
Why Cord blood ?  
Human Immunology, 2006, 67, p. 398-404

[6] Ballen K.  
New trends in umbilical cord blood transplantation  
Blood, 2005, 105, p. 3786-3792

[7] Barker J., Krepski T., DeFor T. *et al.*  
Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells : availability and speed of  
umbilical cord blood versus bone marrow  
Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2002, 8, p. 257-260

[8] Brunstein C., Wagner E.  
Umbilical cord blood transplantation and banking  
Annu. Rev. Med., 2006, 57, p. 403-417

[9] Dalle J., Duval M., Moghrabi A. *et al.*  
Comparative outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation with cord  
blood vs bone marrow in pediatric recipients  
Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2003, 9, p. 78-79

[10] Gluckman E.  
Umbilical cord blood transplant in human  
Hematology and Cell Therapy, 1996, 38, p. 393-397

- [11] Kurtzberg J., Laughlin M., Graham ML. *et al.*  
Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients  
The New England Journal of Medicine, 1996, 335, p. 157-166
- [12] Rubinstein P., Carrier C., Scaradavou A. *et al.*  
Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors  
The New England Journal of Medicine, 1998, 339, p. 1565-1577
- [13] Long GD., Laughlin M., Madan B. *et al.*  
Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients  
Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2003, 9, p. 772-780
- [14] Rocha V., Gluckman E., Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group  
Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells  
Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2006, 12, p. 34-41
- [20] Dalle JH.  
Conservation du sang placentaire à la naissance, banques publiques, banques privées : éléments de réflexion  
Archives de pédiatrie, 2005, 12, p. 298-304
- [25] Solves P., Moraga R., Saucedo E. *et al.*  
Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection  
Bone Marrow Transplantation, 2003, 31, p. 269-273
- [28] Mancinelli F., Tamburini A., Spagnoli A.  
Optimizing umbilical cord blood collection : impact of obstetric factors versus quality of cord blood units  
Transplantation Proceedings, 2006, 38, p. 1174-1176
- [29] Ballen KK., Wilson M., Wu J. *et al.*  
Bigger is better : materna land neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units  
Bone Marrow Transplantation, 2001, 27, p. 7-14
- [30] Tamburini A., Malerba C., Mancinelli F.  
Evaluation of biological features of cord blood units collected with different methods after cesarean section  
Transplantation proceedings, 2006; 38, p. 1171-1173
- [31] Surbek DV., Schonfeld B., Tichelli A., *et al.*  
Optimizing cord blood mononuclear cell yield : a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery  
Bone Marrow Transplantation, 1998, 22, p. 311-312

- [32] Solves P., Perales A., Moraga R. *et al.*  
Maternal, Neonatal and collection factors influencing the haemopoietic content of cord blood units  
*Acta Haematol.*, 2005, 113, p. 241-246
- [35] Rocha V., Wagner J., Sobocinski K. *et al.*  
Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from a HLA-identical sibling  
*The New England Journal of Medicine*, 2000, 342, p. 1846-1854
- [36] Steffann J., Frydman N., Burlet P. *et al.*  
Le diagnostic préimplantatoire couplé au typage HLA : l'expérience parisienne  
*Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2005, 33, p. 824-827
- [38] Lasky LC., Lane TA., Miller JP., *et al.*  
In utero or ex utero cord blood collection : which is better ?  
*Transfusion*, 2002, 42, p. 1261-1267

### **Références disponibles sur Internet**

- [4] Jouet J.P.  
Les greffes de cellules souches hématopoïétiques – Juin 2002  
Disponible sur : <http://w3med.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mod-transv/module08/item127/2003-03le07jouet.pdf>
- [15] Bilan d'activité 2005 de l'agence de biomédecine  
Disponible sur : <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/doc/rapp-synth2005.pdf>  
[http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport\\_2005/cellules/2\\_activite/fcsh21.htm](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2005/cellules/2_activite/fcsh21.htm)
- [16] Directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.  
Mise en banque du sang de cordon ombilical : implications pour les fournisseurs de soins périnataux.  
Disponible sur : <http://www.sogc.org/guidelines/public/156F-CPG-Mars2005.pdf>
- [17] site de NETCORD Foundation  
<https://www.netcord.org/>
- [18] Archimède L.  
Banques de sang de cordon : la France résiste au commerce de la conservation  
*Le Quotidien du Médecin*  
Disponible sur : <http://www.quotimed.com/recherche/index.cfm?fuseaction=viewArticle&DArtIdx=373934>
- [19] Avis du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la commission européenne  
Les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical  
16 Mars 2004  
Disponible sur : [http://ec.europa.eu/european\\_group\\_ethics/docs/avis19\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis19_fr.pdf)

[21] Site de CReATe - Banque de sang de cordon  
[http://www.createcordbank.com/index\\_fre.htm](http://www.createcordbank.com/index_fre.htm)

[22] Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche  
Comité Consultatif National d'Ethique  
Avis n°74, 12 Décembre 2002  
Disponible sur : [http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a\\_074.htm](http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_074.htm)

[23] Académie Nationale de Médecine, Bourel M., Ardaillou R.  
Les banques de sang de cordon autologue  
19 Novembre 2002  
Disponible sur : [www.medicalistes.org/spip/IMG/doc/sang\\_de\\_cordon.doc](http://www.medicalistes.org/spip/IMG/doc/sang_de_cordon.doc)

[27] Le Bilan annuel 2004 de l'Etablissement Français du Sang  
Disponible sur : [http://www.efs.sante.fr/rapport\\_activite\\_2004.htm](http://www.efs.sante.fr/rapport_activite_2004.htm)

[37] Reflexions sur l'extension du diagnostic pré-implantatoire  
Comité Consultatif National d'Ethique  
Avis n°72, 4 juillet 2002  
Disponible sur : [http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a\\_072.htm](http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_072.htm)

[39] Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France  
Vigilance sur les banques de sang de cordon : gare aux propositions privées et commerciales  
05 Septembre 2006  
[http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/MDIR\\_50.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/MDIR_50.HTM)

### **Autres**

[24] Schaal JP., Riethmuller D., Charbord P. *et al.*  
Technique de prélèvement du sang cordonal à la naissance  
XXVes assises nationales des sages-femmes  
Besançon 1997

[26] Raffoux C.  
Aspects immunogénétiques de la greffe de sang placentaire et Bilan d'activité  
RFSP/FGM  
France Greffe de Moelle JQS 23.09.05

## **Annexes**

1- Mode opératoire : prélèvement de sang placentaire – don familial

2 - Documents nécessaires à la qualification du don

- Fiche de traçabilité du sang de cordon – don familial

- Fiche de qualification néonatale du don

- Bons bilans biologiques pour don sang de cordon : virologie, parasitologie et bactériologie.

3 - Contre-indications au don allogénique de sang placentaire

4 - Inventaire et utilisation des sangs placentaires de la fondation Netcord

## ANNEXE 1 :

	<b>MODE OPERATOIRE :</b> Prélèvement de sang de cordon – don familial		7120-MO-OPC- SNS-002
	Processus : Prise en Charge du Patient – Réalisation du Programme de Soins Rubrique de classement Intranet : onglet Pôles/Direct <sup>o</sup> , Pôle de Cancérologie	Page 1 / 4	Version n°2 Mise à jour le : 29/01/2007

### 1- OBJECTIFS

Obtenir un greffon de qualité sécurisé.

Définir les modalités et conditions pratiques de réalisation d'un prélèvement de sang de cordon dans le cadre d'un don familial allogénique pour greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### 2- DOMAINE D'APPLICATION

Ce mode opératoire s'applique à tout prélèvement de sang de cordon, depuis le moment où la femme entre en salle de travail pour accoucher jusqu'à réception de la poche de recueil par l'Etablissement Français du Sang des Pays de Loire (EFS). Il s'applique aux obstétriciens en charge des prélèvements et à l'équipe obstétricale (sages-femmes, aides-soignants).

### 3- DESCRIPTION DU PRELEVEMENT DE SANG DE CORDON

#### Matériel nécessaire :

- 3 pinces à clammer
- gants stériles
- compresses stériles imbibées d'antiseptique (Bétadine® dermique)
- dispositif de prélèvement de sang placentaire Maco Pharma dont l'intégrité et la péremption aura été vérifiée (un deuxième doit être disponible à proximité).

COPIE POUR INFORMATION  
DIFFUSION NON CONTROLÉE

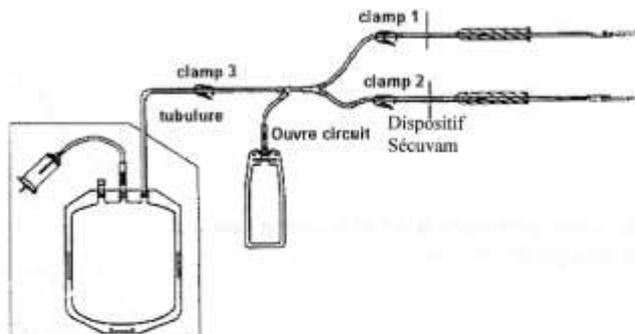
Le prélèvement doit est fait par un médecin ou par une sage-femme sous sa responsabilité.

#### Avant le prélèvement :

- S'assurer de la disponibilité de la mallette de transport du prélèvement
- Prévenir l'EFS par téléphone au 191.33.51 (jour) ou 191.33.43 (nuit et week-end)
- Prélever même s'il y a des contre-indications (terme égal ou inférieur à 37 SA, fièvre maternelle, rupture de la poche des eaux sup. à 24 h, liquide amniotique méconial), et le signaler à l'EFS sur le document de « traçabilité du prélèvement de sang de cordon »
- Vérifier que l'accouchement se déroule de façon compatible avec la réalisation du prélèvement. La sage-femme reste juge de l'opportunité du prélèvement au regard de la sécurité de la patiente, du nouveau-né et des autres parturientes présentes dans la salle d'accouchement.

#### Réalisation du prélèvement :

Dispositif de prélèvement de sang placentaire (Réf : MSE2205P)

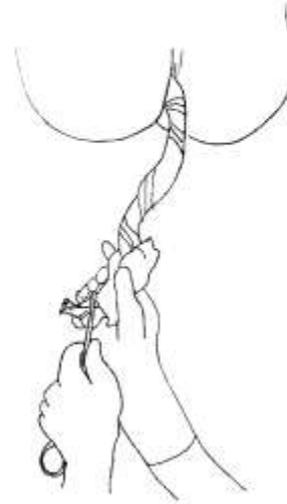


RÉDACTEUR	Visa	VERIFICATEUR	Visa	APPROBATEUR	Visa	Date Application
Cecile Thillay Etudiante sage-femme 4ème année Ecole de Sages-Femmes du CHU de Nantes		Mme le Dr MECHINAUD Responsable du service d'oncologie pédiatrique		M. le Pr HAROUSSEAU Directeur du programme clinique M. le Pr PHILIPPE chef de service obstétrique et médecine fœtale		

**NE PAS EFFECTUER DE DELIVRANCE DIRIGEE**

- 1- Clamper le cordon à environ 5 cm de l'enfant et le sectionner afin de laisser pendre le cordon.
- 2- Mettre des gants stériles

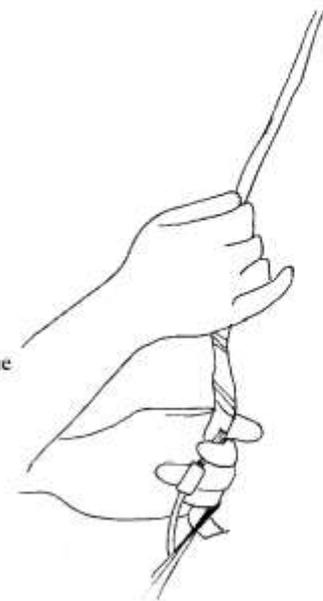
- 3- Désinfecter à l'aide des compresses imbibées de bétadine® sur environ 10 à 20 centimètres en partant de l'extrémité du cordon pour remonter jusqu'à la vulve

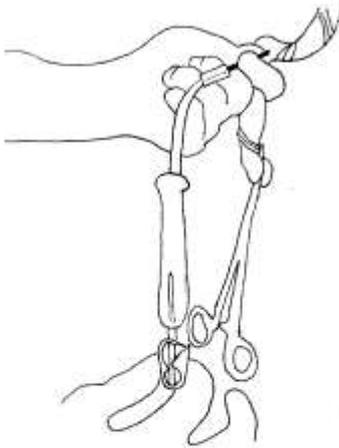


- 4- Piquer dans la veine ombilicale au-dessus de la pince Kocher avec une des deux aiguilles. Le sang s'écoulera par gravité, il faut donc poser la poche sur le sol pour accroître le débit.



- 5- Lorsque le sang arrête de couler spontanément, traire le cordon avec une main aussi longtemps que le sang paraît s'écouler.

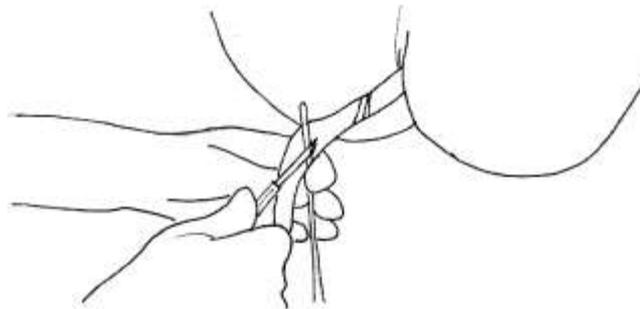




6- Lorsque le sang ne s'écoule plus, placer une deuxième pince Kocher au-dessus de l'aiguille, retirer l'aiguille en la sécurisant (dispositif Sécuvam) et clamper (1er clamp) la tubulure.

7- Essorer le cordon de bas en haut depuis le clamp jusqu'au périnée et replacer la pince à clamper près de celui-ci.

8- Après une nouvelle désinfection, faire une ponction de la veine ombilicale avec la deuxième aiguille.



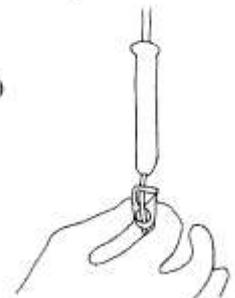
9- Aider l'écoulement du sang en massant le globe utérin. Si le sang s'écoule encore, continuer le prélèvement pendant le cheminement du placenta jusque dans le vagin.

10- Lorsque le prélèvement est fini, retirer l'aiguille et la sécuriser, et clamper (2<sup>ème</sup> clamp) la tubulure près de la seconde aiguille.

*Purge des tubulures et de l'anticoagulant : cette étape n'est nécessaire que si le volume est supérieur à 150 ml. (c'est-à-dire quand la poche de recueil est pleine)*

- 1- Casser l'ouvre circuit de la petite poche d'anticoagulant
- 2- Vider l'anticoagulant dans la tubulure
- 3- Purger le sang présent dans les tubulures jusque dans la poche

11- Purger les tubulures dans la poche de prélèvement.



12- Clamper (3<sup>ème</sup> clamp) au plus près de la poche

#### **Etiquetage et documentation**

- Etiqueter la poche de recueil avec une **étiquette IPP de la mère**
- Placer la poche étiquetée dans la pochette zip du kit de prélèvement
- Compléter la fiche « **traçabilité du prélèvement de sang de cordon** »
- Placer la poche de recueil et les **3 feuillets de la fiche « traçabilité du prélèvement de sang de cordon »** dans la **mallette de transport**.

#### **Prélèvements pour sécurisation du don**

- Prélever 4 tubes secs de sang chez la mère (2 × 10ml et 2 × 5ml)
- Compléter les **3 bons spécifiques de demandes d'exams « bilan biologique pour don de sang de cordon » (virologie, parasitologie et bactériologie)** et les envoyer au centre de tri selon la procédure habituelle
- Prélever une placentoculture et l'envoyer au centre de tri selon la procédure habituelle

Il doit être rappelé à la femme qu'un examen pédiatrique du nouveau-né sera fait dans les 48h après l'accouchement.  
**La feuille « qualification clinique néo-natale »** doit être remise au service accueillant le nouveau-né.

#### **• TRANSFERT DU PRELEVEMENT A L'ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG**

Le transport doit avoir lieu à température ambiante, dans la mallette de transport, dans un délai d'une heure maximum. La personne désignée par l'obstétricien responsable du prélèvement, doit être informée de l'importance du prélèvement.

##### **De jour (8h30-17h30) :**

- Remettre en main propre la poche de recueil au personnel de l'EFS, au service de thérapie cellulaire (191.33.51)
- Compléter et faire compléter le bas de la fiche « traçabilité du prélèvement de sang de cordon ».
- Rappporter la mallette de transport et le dernier exemplaire de la fiche « traçabilité du prélèvement de sang de cordon » au service d'obstétrique et la classer dans le dossier de la patiente .

##### **De nuit ou le week-end :**

- Dès que la femme est admise, prévenir de l'arrivée du prélèvement de sang de cordon au 191.33.43 et rappeler que la poche de recueil doit être conservée à + 4°C.
- Remettre la poche de recueil au service de distribution de l'EFS,
- Les modalités sont ensuite les mêmes que le jour.

**ANNEXE 2 : Documents nécessaires au bloc obstétrical pour la qualification du don de sang de cordon intrafamilial**

Nom :  
Prénom :  
**ETIQUETTE MERE**  
(donneur)  
DDN :



ETIQUETTE UF

**TRAÇABILITE DU PRELEVEMENT DE SANG DE CORDON - DON FAMILIAL -**  
- Pôle de Cancérologie -

Lieu d'accouchement : .....

Vérification de non contre-indication(s) obstétricale(s) et/ou infectieuse(s) au prélèvement (à signaler)\*:

Terme  $\geq$  37 semaines : Oui  Non  Fièvre  $\leq$  38°C : Oui  Non

Rupture poche des eaux  $\leq$  24 heures : Oui  Non

Liquide amniotique méconial : Oui  Non

Date de naissance : ..... / ..... / ..... Heure : ..... h .....

Poids de naissance : ..... g (si  $<$  2.600 g = contre-indication au prélèvement\*)

\* En cas de don familial, effectuer le prélèvement de sang de cordon (signaler les contre-indications).

Produits utilisés pour le prélèvement :

Poche pour prélèvement de sang de cordon : N° lot : ..... Péréemption : .....

Fabricant : .....

Evaluation visuelle de la quantité prélevée : ..... ml

Commentaires sur le déroulement du prélèvement :

.....  
.....

Prélèvement maternel veineux  nombre tubes = 4 (2x10 ml + 2x5 ml)

(Prescription spécifique pour que le bilan sérologique soit communiqué à l'EFS et en oncologie pédiatrique)

Identité nouveau-né : Nom : ..... Prénom : .....

MEDECIN PRELEVEUR	SAGE-FEMME
Nom :	Nom :
Signature :	Signature :

**TRANSFERT DU PRELEVEMENT DU CHU A L'EFS :**

Nom de la personne en charge du transport : .....

Nom de la personne de l'EFS réceptionnant le prélèvement : .....

Date et heure de réception à l'EFS : ..... / ..... / ..... à .....h.....

Exemplaire 1 à transmettre au service d'oncologie pédiatrique dans le dossier patient (receveur)

Exemplaire 2 à archiver dans le dossier de la mère

Exemplaire 3 à transmettre à l'EFS PL

Nom :  
Prénom :  
ETIQUETTE ENFANT  
DDN :



ETIQUETTE UF

**QUALIFICATION CLINIQUE NEO-NATALE**  
suite à un prélèvement de sang de cordon - don familial - Pôle de Cancérologie

Rappel heure du don (naissance de l'enfant) : .....h.....

Nom Marital :  
Prénom :  
ETIQUETTE MERE  
(donneur)  
DDN :

**Réalisation d'un examen pédiatrique dans les 48 h suivant la naissance :**

Réalisé en date du : ..... / ..... / .....

Informations médicales susceptibles d'invalider l'utilisation thérapeutique du sang de cordon recueilli :

- Non       Oui, préciser (et transmettre dans les meilleurs délais à l'EFS) :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

PEDIATRE	
Nom :	Signature :

Exemplaire 1 à archiver dans le service d'oncologie pédiatrique dans le dossier patient (receveur)  
Exemplaire 2 à transmettre au service d'hospitalisation d'accueil de l'enfant pour archivage au dossier  
Exemplaire 3 à transmettre à l'EFS PL



**LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE**

Tél. : 02.40.08.40.75

**BILAN BIOLOGIQUE  
POUR DON  
SANG DE CORDON**

A TRAITER AUX HEURES OUVRABLES DU LABORATOIRE

*DONNEUR VIVANT*

**BILAN J 0**

**JOUR DE L'ACCOUCHEMENT**

Date :                      Heure de prélèvement :

Etablissement : **HOTEL DIEU**

Code de Service : **3112**      Tél. : **83216 - 83211**

Nom du médecin prescripteur :

Copie à l'EFS :      Tel : 02.40.12.33.51

Fax : 02.40.12.33.92

Copie au service : 3927 Dr MECHINAUD

**Identification du donneur :**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

ou étiquette Sigma

Signature :

*Saisie :*

**ETSLAV**

**LAINCE**

**3927**

**DRMECH**

**Prélèvements**

- 5 ml tube sec (marron)

# -Toxoplasmose } **STS**  
                                  } **TOXO**



## ANNEXE 3 :

### Contre-indications à l'Utilisation Thérapeutique Du Sang Placentaire

#### **ANTECEDENTS MATERNELS**

Artérites inflammatoires  
Endocardites  
Péricardite tuberculeuse  
Péricardites d'autres origines depuis – d'1 an

#### Cardiologie

Chirurgie carcinologique  
Hypertension portale et séquelles  
Gastrectomie  
Pancréatectomie  
Malformations vasculaires  
Hypophysectomie  
Surrénalectomie

#### Chirurgie

Dermatologie-Allergologie  
Behcet  
Dermatite herpétiforme  
Dermatomyosite  
Dermatose bulleuse  
Epithélioma basocellulaire depuis – d'1 an  
Epithélioma spinocellulaire depuis – de 5 ans  
Erythème noueux  
Erythème polymorphe médicamenteux  
Hématodermies

- Mycosis fongoïde
- Réticuloses cutanées
- Leucoses cutanées
- Maladie de Sérazy

Hirsutisme majeur  
Ichtyose (autre que vulgaire)  
Kaposi  
Mélanome extensif  
Psoriasis étendu  
Recklinghausen majeure  
Toxidermie-Erythdermie  
Ulcère artériel-Gangrène  
Urticaire pigmentaire

#### Endocrinologie

Diabète ID ou NID  
Insuffisance antéhypophysaire  
Adénome hypophysaire non guéri  
Diabète insipide  
Adénome thyroïdien mal équilibré  
Maladie de Basedow  
Thyroïdite de Haschimoto  
Thyroïdite subaiguë non guérie  
Hyperparathyroïdie : calcémie non équilibrée  
Insuffisance surrénalienne  
Hyperplasie congénitale des surrénales  
Virilisme surrénalien

Syndrome de Cushing  
Hyperaldostéronisme  
Pheochromocytome  
Hyperlipidémie essentielle

#### Gastro-entérologie et Hépatologie

Gastrectomie  
Cancer gastrique  
Ulcère gastro-duodéal : guéri depuis – d'1 an  
Colite ischémique  
Maladie de Crohn  
Hémorragie digestive  
Rectocolite hémorragique  
Cirrhose hépatique  
Hémochromatose idiopathique homozygote ou II  
Hépatite alcoolique  
Hépatites virale B, C, D  
Hépatite chronique  
Kyste hépatique  
Pancréatite aiguë alcoolique  
Pancréatite aiguë biliaire, virale ou médicamenteuse depuis – de 2 ans  
Pancréatite chronique  
Tuberculose péritonéale depuis – de 5 ans  
Cancérologie

#### Gynécologie-Obstétrique

Pathologie maligne du sein  
Traitement par des gonadotrophines d'origine hypophysaire  
Tuberculose génitale depuis – de 5 ans

#### Hématologie

Déficit héréditaire

- Du GR
  - Minskowski-Chauffard
  - Déficits enzymatiques
- Des Plaquettes
- Des leucocytes
- De la coagulation
  - Thrombopathies
  - Trombopénies héréditaires

Drépanocytose  
Thalassémie majeure  
Drépanocytose homozygote  
Leucémie  
Lymphome  
Polyglobulie  
Porphyrie aiguë  
Neutropénie chronique  
Splénectomie  
Coagulopathies  
Purpura thrombopénique idiopathique  
Cryoglobulinémies

Transfusion depuis – d'1 an

### Maladies infectieuses

Babésiose  
Brucellose depuis – de 2 ans  
Fièvre Q avec sérologie positive  
Hépatites B, C, D  
Maladie de Creutzfeldt-Jacob et encéphalopathies spongiformes transmissibles  
Lèpre (Maladie de Hansen)  
Portage sain d'Ag HBs  
Rage  
Infection VIH et rétrovirus  
Rickettsiose avec sérologie positive  
Syphilis même guérie et tréponématoses  
Tuberculose pulmonaire depuis – de 5 ans

### Maladies parasitaires

Kyste hydatique depuis – d'1 an  
Echinococcose alvéolaire depuis – d'1 an  
Leishmaniose viscérale  
Mycoses exotiques : histoplasmosse, coccidioïdomycose...  
Nématodose : anguillulose, trichinose avec sérologie+ ou hyperéosinophilie  
Paludisme  
Séjour en zone d'endémie palustre depuis + de 4 mois et – de 3 ans  
Pneumocystose  
Schistosomiase depuis – d'1 an  
Trypanosomiase africaine : maladie du sommeil  
Trypanosomiase américaine : maladie de Chagas  
Toxoplasmose depuis – d'1 an  
Peste  
Filariose guérie depuis – de 6 mois

### Maladies professionnelles

Intoxications et allergie  
Agents physiques : radiations ionisantes  
Maladies ayant une réparation spéciale  
Nystagmus

### Néphrologie-Urologie

Insuffisance rénale chronique  
Néphrites tubulo-intersticielle chronique  
Pyélonéphrite chronique  
Tuberculose rénale depuis – de 5 ans

### Neurologie

Traumatisme crânien avec séquelles et/ou traitement continu

Epilepsie  
Syndrome de Guillain-Barré  
Myasthénie  
Myopathie héréditaire ou acquise  
Maladie de Creutzfeld-Jacob, encéphalopathies spongiformes transmissibles  
Maladie de Friedreich  
Maladie de Parkinson  
Parapésie spastique tropicale  
Polyradiculonévrite  
Sclérose en plaque  
Sclérose latérale amyotrophique  
Autres maladies neuro-dégénératives  
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive  
Panencéphalite sclérosante subaiguë

### ORL-Pneumologie

Bronchite chronique sévère  
Dilatation des bronches  
Hémoptysie  
Lobectomie  
Pleurésie tuberculeuse depuis – de 5 ans  
Pneumectomie  
Sarcoïdose  
Tuberculose pulmonaire depuis – de 5 ans  
Tumeur broncho-pulmonaire

### Rhumatologie

Collagénoses  
Lupus érythémateux disséminé  
Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter  
Polyarthrite rhumatoïde juvénile guérie depuis – d'1 an  
Polyarthrite rhumatoïde évolutive  
RAA évolutif  
Rhumatisme psoriasique  
Spondylarthrite ankylosante  
Syndrome de Goujerot-Spögren

### Maladie systémique

Maladie de Behcet  
Amylose  
Maladie de Horton

### Autres

Toxicomanie IV

## **ANTECEDENTS PATERNELS**

### Maladie hématologique

Thalassémie majeure  
Drépanocytose  
Leucémie  
Lymphome  
Déficit héréditaire

- Du GR
  - Minkowski-Chauffard
  - Déficits enzymatiques
- Des plaquettes
- Des leucocytes
- De la coagulation
  - Thrombopathies et thrombopénies héréditaires

**PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE*****Cardiologie***

Péricardites virales depuis – de 6 mois

***Dermatologie***

Dermatophytie : arrêt du traitement depuis – d'1 an  
 Erysipèle : arrêt du traitement depuis – d'1 mois  
 Erythème polymorphe infectieux depuis - de 2 mois  
 Lichen plan ou scléro-atrophique depuis - de 6 mois  
 Mélanome in situ depuis – d'1 an  
 Tatouage depuis – de 6 mois  
 Vitiligo

***Endocrinologie******Gastro-entérologie et Hépatologie***

Lésion aiguë gastrique : guérie depuis – de 6 mois  
 Diverticulite : guérie depuis – de 6 mois  
 Gastro-entérite fébrile depuis – de 2 mois  
 Hépatite médicamenteuse : guérie depuis - de 3 mois  
 Hépatite virale E : guérie depuis – de 3 mois

***Gynécologie-Obstétrique***

Mycose génitale guérie depuis – d'1 semaine

***Maladies infectieuses***

Rubéole  
 Varicelle zona  
 CMV  
 Herpès  
 Listeriose  
 Oreillons  
 Hépatites virales

	Délai de guérison
Arbovirose	3 mois
Choléra	3 mois
Fièvre hémorragique africaine	3 mois
Actinomycose	2 mois
Borreliose (Lyme)	6 mois
Botulisme	3 mois
Enterovirose	3 mois
Fièvre aphteuse	1 mois
Fièvre typhoïde	3 mois
Gonococcie	6 mois
Grippe	2 semaines
Infection à germes anaérobies	6 semaines
Infections à BG-	6 semaines
Légionellose	3 mois
Leptospirose	3 mois
Maladie du charbon	6 semaines
Méningococcie	6 semaines

MNI	6 mois
Morve et melioïdose	2 mois
Myxovirose	2 semaines
Parvovirose	6 mois
Pasteurellose	6 semaines
Pneumococcie	2 semaines
Salmonellose non typique	2 mois
Staphylococcie cutanéomuqueuse	2 semaines
Septicémie	3 mois
Streptococcie	2 semaines
Yersiniose	6 mois

***Maladie parasitaire***

Séroconversion toxoplasmose  
 Accès palustre  
 Retour de zone d'endémie palustre du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse  
 Amibiase intestinale  
 Amibiase viscérale depuis – de 6 mois  
 Filariose depuis – de 6 mois  
 Leishmaniose cutanée ou cutanéomuqueuse  
 Mycoses viscérales depuis – de 6 mois  
 Nématodes intestinales : Ankylostomiase  
 Amibes intestinales  
 Trématodoses du foie et du poumon : douves

***Maladies professionnelles***

(cf. « CI au don du sang »)

***Néphrologie-Urologie***

Albuminurie  
 Glomérulonéphrite aiguë  
 Infection urinaire  
 Insuffisance rénale aiguë  
 Crise de colique néphrétique depuis - de 2 semaines  
 Néphrite tubulo-intersticielle aiguë  
 Pyélonéphrite aiguë

***Neurologie***

Dépression sous traitement lourd

***ORL-Pneumologie***

Pneumopathies diffuses non infectieuses	Délai de guérison
Angine	2 semaines
Otite	2 semaines
Sinusite	2 semaines
Abcès du poumon	6 mois
Pneumothorax	6 mois
Pleurésie virale ou bactérienne	6 mois
Pneumopathie aiguë	2 semaines

Goutte délai de guérison 2 mois

(cf. « CI au don du sang »)

Ethylisme  
 Anomalies échographiques  
 Grossesse multiple  
 Caryotype anormal

**NOUVEAU-NE**

Prématurité  
 Infection Materno-Fœtale  
 Souffrance fœtale chronique  
 Souffrance fœtale aiguë

Malformations pouvant être associées à une anomalie hématoLOGIQUE

**ENFANT NE LORS DU PRELEVEMENT ET FRATRIE**Maladies hématologiques

Malignes

- LA lymphoblastique
- LA myéloblastique
- LA myéloïde chronique
- Sd myélodysplasiques
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Histicytoses X

Insuffisances médullaires, cytopénie héréditaires

- Aplasie médullaire
- Anémie de Fanconi
- Sd de Blackfan-Diamond
- Thrombopénie congénitale amégaryocytaire
- B Thalassémie majeure
- Drépanocytose homozygote
- Hémoglobinopathie S/C
- Thrombopathies : Glanzman, Bernard/Soulié
- Maladie de Minkowski-Chauffard
- Maladie de Gunther
- Anémie hémolytique par enzymopathie : PK...

- Déficits en récepteurs cellulaires : HLA, CD3...
- Interleukine II, Cytokines...  
Ataxie-Telangiectasie

**Déficits des Lymphocytes B**

Maladie de Bruton  
 Déficits en IgA ou en isotypes IgG  
 Hyper IgM, Sd prolifératif, liés à l'X  
 Déficit commun variable

**Déficits des cellules phagocytaires**

Défaut d'adhérence des leucocytes  
 Maladie granulomateuse chronique  
 Sd de Chediak-Higashi  
 Maladie de Kostmann

Maladies lysosomiales myélo-monocytaire

Maladie de Gaucher  
 Maladie de Niemann-Pick  
 Mucopolysaccharidoses : I, III, IV, VI  
 Maladie de Fabry  
 Maladie de Wolman  
 Ostéopétrose  
 Maladie de Tay-Sachs

Déficits immunitaires**Déficits des Lymphocytes T**

D.I.C.S :

- Absence de lymphocytes B et T
- DICS lié à l'X
- Déficit en Adénosine déaminase
- Déficit en Purine Nucléoside Phosphorylase
- Maladie d'Ommen

Sd de Di George

Sd de Wiskott-Aldrich

Déficits fonctionnels :

Tumeurs solides malignesMaladies infectieuses

Liées à une transmission materno-fœtale  
 Evoquant un déficit immunitaire primaire

Anomalies

morphologiques ou métaboliques évoquant une origine génétique

**ANNEXE 4 : Inventaire et utilisation des sangs placentaires de la fondation  
Netcord**

<b>NETCORD Inventory and Use October 2006</b>				
<b>CB Bank</b>	<b>Inventory</b>	<b>Transplanted</b>	<b>Children</b>	<b>Adults</b>
AusCord	16788	241	150	78
Barcelona	7011	284	145	136
Düsseldorf	10790	361	197	150
France Cord	5718	423	182	241
Gauting	1900	22	11	11
Helsinki	2653	14	8	4
Jerusalem	723	12	12	0
Leiden	3389	42	21	21
Leuven	6954	80	52	28
Liege	4782	144	61	83
London	8109	139	92	47
Mexico - CNTS	746	32	20	12
Milan (Grace)	11433	457	254	203
New York	31373	2162	1431	731
Prague	2367	12	7	5
Santiago de Compostela	4689	25	17	8
Tel Hashomer	1320	4	4	1
Tokyo	3970	480	160	320
<b>TOTAL</b>	<b>124715</b>	<b>4934</b>	<b>2824</b>	<b>2079</b>

## Résumé

Depuis 1989, le sang de cordon a montré ses capacités à reconstituer l'hématopoïèse après greffe chez des enfants puis chez des adultes atteints de pathologies hématologiques. Ce sang placentaire montre de nombreux avantages, notamment la disponibilité de cette source de cellules souches hématopoïétiques.

Afin de mettre à disposition le sang de cordon pour ces patients dans le monde, des réseaux de banques publiques ont été mis en place. Des banques à but lucratif permettant aux parents de conserver dans un but individuel le sang de cordon de leur nouveau-né, sont aussi apparues accompagnées de nombreuses questions éthiques.

Au CHU de Nantes, les prélèvements de sang de cordon en vue de don familial, sont effectués depuis plusieurs années. Devant le nombre croissant de prélèvements nécessaires, il était important d'informer les professionnels de la naissance vis-à-vis de cette pratique et de former les sages-femmes à ce geste déterminant.

### Mots-clés :

Sang de cordon – Greffe de cellules souches hématopoïétiques – Don familial – Mode opératoire