

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNÉE 2011

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Estelle Deniaud Boüet

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2011

**Le Sang Placentaire : Un Enjeu de Santé Publique en France.
Mise en Place du Don de Sang Placentaire dans
Deux Maternités de l'Agglomération Nantaise.**

Présidente :

Mme Françoise BALLEREAU, Professeure de Pharmacie Clinique et Santé Publique,
Université de Nantes

Membres du jury :

Mr Frédéric DEHAUT, Directeur de l'EFS-ABG, Professeur Associé, Université de
Nantes

Mr Gilbert SEMANA, Directeur de l'EFS Bretagne, Professeur d'Immunologie,
Université de Rennes I

Sommaire

Introduction	P5
1.Le sang placentaire et le don de sang placentaire	P6
1.1.Le sang placentaire	P6
1.2.L'histoire du don de sang placentaire	P8
1.3.Les indications du don de sang placentaire	P9
1.3.1.La place du don de sang placentaire parmi les sources de cellules souches hématopoïétiques	
1.3.1.1.Les sources de cellules souches hématopoïétiques utilisées pour les greffes	
1.3.1.2.Les spécificités des greffes d'USP	
1.3.1.3.Les avantages de la greffe d'USP	
1.3.1.4.Les inconvénients de la greffe d'USP	
1.3.2.Les greffes allogéniques d'USP	
1.3.2.1.Les greffes extra-familiales ou non apparentées	
1.3.2.2.Les greffes intra-familiales	
1.3.3.Les principales indications thérapeutiques des greffes d'USP	
1.4.La recherche sur les USP	P19
1.4.1.Les greffes autologues	
1.4.1.1.Les greffes autologues d'USP ont-elles un intérêt thérapeutique ?	
1.4.1.2.Un argument publicitaire des banques privées	
1.4.2.L'expansion des USP	
1.4.3.De la recherche sur les cellules souches à de nouvelles utilisations des USP	
1.4.3.1.Les cellules souches	
1.4.3.2.Les recherches sur les cellules souches des USP	
1.4.3.3.Le risque d'une dérive vers une promotion de l'utilisation autologue des USP	
2.Le contexte international du don de sang placentaire	P28
2.1.Les instances internationales et européennes	P28
2.1.1.Les instances internationales	
2.1.2.Les instances européennes	
2.2.La situation actuelle du don de sang placentaire en Europe et dans le Monde	P31
2.2.1.Le contexte international	
2.2.2.Le contexte européen	
2.2.3.Une exception française ?	
2.3.Le cadre du don de sang placentaire en France	P34
2.3.1.Les aspects juridiques	
2.3.1.1.Le statut du sang placentaire	
2.3.1.2.Le principe d'autorisation	
2.3.1.3.Les activités d'importation et d'exportation	
2.3.1.4.Les modalités d'application des peines et les peines complémentaires	
2.3.2.Les aspects éthiques	
2.4.Le cas des banques commerciales	P37
2.4.1.Le statut des banques commerciales	
2.4.2.La position de la communauté médicale et scientifique vis-à-vis des banques commerciales	
2.5.De la nécessité d'une harmonisation mondiale du don de sang placentaire ?	P42

<u>3. Les enjeux actuels du don de sang placentaire en France</u>	P45
3.1. La stratégie de collecte du sang placentaire	P45
3.1.1. Les indicateurs du sang placentaire	
3.1.2. La politique de collecte et de conservation	
3.1.3. Vers une autosuffisance française en USP ?	
3.2. Les acteurs du don de sang placentaire	P47
3.2.1. L'Agence de Biomédecine et le registre France Greffe de Moelle	
3.2.2. Le Réseau Français du Sang Placentaire, les banques de sang placentaire et les maternités habilitées	
3.2.3. L'Etablissement Français du Sang	
3.2.4. Les acteurs non institutionnels	
3.2.4.1. Le cadre associatif	
3.2.4.2. La Fondation Générale de Santé	
3.3. Le maillage du territoire en réponse aux objectifs du don de sang placentaire	P53
<u>4. La banque de sang placentaire de Rennes et la mise en place du don de sang placentaire dans deux maternités de l'agglomération nantaise</u>	P57
4.1. La banque de sang placentaire de Rennes	P57
4.1.1. La mise en place de la banque de sang placentaire à l'EFS de Rennes	
4.1.2. Le réseau des maternités associées à la banque	
4.2. Le don de sang placentaire en pratique	P60
4.2.1. Les étapes préliminaires au prélèvement	
4.2.1.1. L'information pré-don et le recueil du consentement écrit de la mère	
4.2.1.2. Les critères d'exclusion au don et la sélection des femmes enceintes	
4.2.2. Le prélèvement du sang placentaire	
4.2.2.1. L'acte médical du prélèvement	
4.2.2.2. L'acheminement du prélèvement vers la banque de sang placentaire	
4.2.3. Le processus de mise en banque d'une USP	
4.2.3.1. La réception du prélèvement et le contrôle du volume de sang placentaire	
4.2.3.2. Le contrôle de la numération cellulaire du sang placentaire	
4.2.3.3. La validation biologique et clinique du sang placentaire	
4.2.3.4. La préparation des USP pour leur conservation	
4.2.3.5. La sécurisation des USP et leur inscription sur le registre France Greffe de Moelle	
4.2.4. La cession des USP en vue d'une greffe allogénique	
4.3. Les aspects économiques associés au don de sang placentaire	P85
4.3.1. Le financement des banques de sang placentaire	
4.3.2. Le financement du don de sang placentaire dans les maternités collectrices	
4.3.3. Des coûts de production et de conservation d'une USP à la valeur économique d'un greffon	
4.4. La communication et la promotion du don de sang placentaire	P88
4.4.1. La communication grand public et la position des femmes enceintes	
4.4.2. L'intervention des différents acteurs de santé	
4.4.2.1. Dans les banques de sang placentaire : Les pharmaciens et les médecins biologistes	
4.4.2.2. Dans les maternités du RFSP : Les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes	
4.4.2.3. En ville : Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine	
<u>Conclusion</u>	P99
<u>Lexique</u>	P100
<u>Références bibliographiques</u>	P105
<u>Liste des abréviations</u>	P116
<u>Liste des illustrations</u>	P117
<u>Annexes</u>	P118

Introduction

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques constituent aujourd'hui une ligne de traitement essentielle dans de nombreuses maladies hématologiques et commencent à être utilisées avec succès dans le traitement de plusieurs autres types de pathologies. Depuis leur découverte et leur première utilisation, les indications thérapeutiques des greffes allogéniques de cellules souches ne cessent d'augmenter. Elles ne sont rendues possibles que par des dons, à partir de donneurs vivants, dans le cadre de dons anonymes, gratuits et altruistes.

Actuellement, il existe trois sources de cellules souches, la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang placentaire. Si la moelle osseuse a été la première utilisée, elle est aujourd'hui devancée, en nombre de greffes, par le sang périphérique. Le sang placentaire, apparu plus récemment, s'impose progressivement comme une source très intéressante, non seulement chez les enfants, mais aussi de plus en plus chez les adultes. Face à l'augmentation des greffes allogéniques de cellules souches, le nombre de dons s'avère insuffisant, ce qui confère aux sources de cellules souches un statut d'enjeu majeur de santé publique.

Par ses caractéristiques originales, le sang placentaire est une source de cellules souches en plein essor, qui fait l'objet d'un encadrement particulier du don de sang placentaire à l'échelle nationale. Avec un potentiel annuel de naissances important (828000 naissances en 2010), la France développe une politique d'essor du don de sang placentaire, afin de pouvoir répondre aux besoins en cellules souches sur l'ensemble du territoire français. La France s'est ainsi dotée d'un réseau spécifique de banques de sang placentaire et de maternités collectrices, pour offrir la possibilité d'une greffe de cellules souches à tout patient dont l'état de santé le nécessite.

Dans ce travail, seront tout d'abord présentées des informations sur la nature et la composition du sang placentaire, ainsi que son intérêt thérapeutique, dans le cadre des greffes de cellules souches. Les contextes internationaux et européens seront ensuite comparés, permettant de mettre en évidence les particularités nationales. Dans un second temps, les enjeux du don de sang placentaire en France seront développés, avant d'aborder le cas pratique de la banque de sang placentaire de Rennes et de la mise en place du don de sang placentaire dans deux maternités de l'agglomération nantaise. Au travers de cette application, seront expliqués les aspects techniques et économiques liés au don de sang placentaire. Enfin, les problématiques sur la communication autour du don de sang placentaire et l'implication des différents professionnels de santé, dont les pharmaciens, seront analysées.

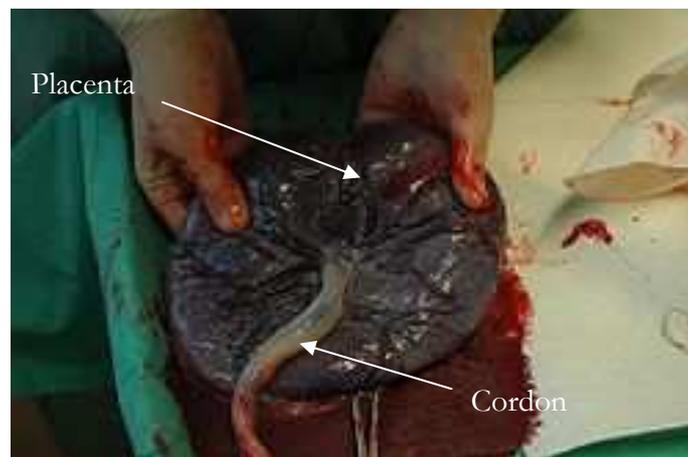
Note : Les termes employés dans le texte et annotés d'un astérisque () sont expliqués dans le Lexique à la fin du mémoire.*

1. Le sang placentaire et le don de sang placentaire

1.1. Le sang placentaire

Pendant la vie intra-utérine, le fœtus est relié au placenta par le cordon ombilical (*Figure 1*). Le développement du fœtus est assuré grâce au sang contenu dans le placenta, circulant par le système artério-veineux du cordon. Le sang du cordon ombilical - ou sang placentaire - est le sang contenu dans le placenta et le cordon ombilical après la naissance. Le placenta et le cordon ombilical étaient jusque là considérés comme des déchets opératoires, détruits après l'accouchement. La nouvelle loi de bioéthique de juillet 2011 accorde désormais un statut juridique au sang placentaire (*Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011*).

Figure 1 : Les annexes embryonnaires : Le placenta et le cordon ombilical après la délivrance (*D'après une image de Wikimedia Commons*)



Le sang placentaire contient, tout comme le sang périphérique, des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), mais aussi des Cellules Souches Hématopoïétiques* (CSH) (Broxmeyer *et al.* 1989, Holzgreve et Surbek 1999). Il est donc aux côtés de la moelle osseuse et du sang périphérique une source intéressante de CSH. En effet, les trois sources actuelles de CSH disponibles pour les greffes sont la moelle osseuse, le sang périphérique après stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétique (Cellules Souches Périphériques (CSP)) et le sang placentaire, avec des taux variables de cellules CD34+ selon la source. Le taux de cellules CD34+ est un indicateur de la richesse en progéniteurs, c'est-à-dire en cellules capables de se différencier en cellules sanguines au cours de l'hématopoïèse* (*Tableau 2*). Quelle que soit la source de CSH, au cours d'une greffe, le greffon est administré au receveur par simple transfusion, après conditionnement préalable du patient par chimiothérapie ou radiothérapie - ces traitements induisent une aplasie médullaire, c'est-à-dire la destruction de l'ensemble des CSH de la moelle osseuse. Les CSH vont spontanément se loger dans la moelle osseuse du receveur, au sein de laquelle elles vont se

multiplier pour régénérer la moelle osseuse hématopoïétique du receveur, puis ses cellules sanguines et son système immunitaire lors du processus d'hématopoïèse.

Tableau 2 : Taux de cellules CD34+ dans les trois sources actuelles de CSH (*D'après J. De Vos, CHU Montpellier*)

		Taux de cellules CD34+
Moelle osseuse		1 – 3 %
Sang périphérique après stimulation par des facteurs de croissance	Chez un patient	0,6 – 2 %
	Chez un sujet sain	1 – 4 %
Sang placentaire		0,1 – 0,8 %

Parallèlement, des expériences *in vitro* ont mis en évidence que certaines Cellules Souches* (CS) progénitrices, présentes dans le sang placentaire, étaient capables de se différencier en plusieurs types cellulaires et tissulaires, notamment le cartilage, les cellules adipeuses, hépatiques, pancréatiques, nerveuses et cardiaques (Kögler *et al.* 2004). Leur potentiel régénératif pourrait être utilisé pour régénérer des tissus endommagés et traiter diverses maladies, dont des troubles cardiaques, des maladies de l'intestin, des os, du cartilage, des brûlures graves, et des déficiences du système immunitaire. Actuellement, les recherches menées sur de telles applications thérapeutiques sont à un stade très précoce.

Par ailleurs, le cordon ombilical permet de transporter l'oxygène au bébé *via* le sang placentaire. Initialement, les scientifiques considéraient que le cordon ombilical était exclusivement constitué de vaisseaux sanguins. Or, il a été mis en évidence que le cordon ombilical renferme également un tissu mésenchymateux situé entre la peau et les vaisseaux sanguins (Speert 1956). Ce tissu mésenchymateux, appelé la gelée de Wharton, constitue l'une des sources les plus importantes de Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) (Montanucci *et al.* 2011). Les CSM sont des cellules tissulaires, proches de celles retrouvées au niveau de la moelle osseuse. Elles ont ainsi été utilisées avec succès dans le traitement de certaines maladies dégénératives de la moelle osseuse (Carvalho *et al.* 2011).

Enfin, nous pouvons noter que le sang placentaire est parfois analysé pour fournir des indices de contamination intra-utérine par certains polluants, en particulier le plomb responsable du saturnisme, les éléments métalliques, pesticides, organochlorés, etc. (Vrijheid *et al.* 2010). Une analyse plus fine et systématique de la qualité de ce sang, associée à leur provenance pourrait aussi avoir un intérêt médical et éco-épidémiologique, notamment dans le domaine de la santé environnementale. Ainsi en 2007, une étude a été lancée conjointement par l'Institut National des Etudes Démographiques (INED), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Etablissement Français du Sang (EFS) auprès de 500 familles françaises pilotes (www.elfe-france.fr, juin 2011), avant d'être généralisée en 2011. Cette étude, appelée Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE), a pour objectif d'étudier l'influence de l'environnement sur la santé de 20000 enfants depuis leur naissance

jusqu'à l'âge de 20 ans. Parmi les nombreux aspects traités au cours de cette étude, une goutte de sang placentaire est prélevée au moment de la naissance pour diverses analyses. Cette étude implique 60 équipes de recherche travaillant sur près de 90 thématiques (Charles *et al.* 2011).

Ainsi, le sang placentaire fait l'objet de nombreuses recherches et études. Utilisé principalement dans le cadre de greffes de CSH, l'originalité de sa composition suscite de nombreux développements technologiques pour définir de nouvelles utilisations à l'avenir. Il convient donc d'accroître le nombre de dons, non seulement pour couvrir les besoins actuels, mais aussi pour anticiper ces futures utilisations.

Remarque : Dans ce travail, le terme de « greffe d'Unité de Sang Placentaire » (USP) sera utilisé pour mentionner une greffe de CSH issues du sang placentaire, tandis que le terme de « greffe de CSH » sera utilisé pour indiquer les greffes de CSH issues de la moelle osseuse ou du sang périphérique après stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétique.

1.2.L'histoire du don de sang placentaire

Dès la fin des années 30, l'utilisation thérapeutique du sang placentaire fut envisagée comme une source alternative en transfusion sanguine. Mais la première utilisation de sang placentaire date en fait de 1963, date à laquelle il a été utilisé sans succès dans le traitement d'un patient atteint d'un lymphangiosarcome* (Ende 1966). En 1972, une équipe américaine effectue pour la première fois une greffe avec 8 USP, permettant ainsi de régénérer le système sanguin d'un enfant atteint de leucémie* (Ende et Ende 1972, Rubinstein 2006, Glasser 2009). En 1988, à l'Hôpital St Louis à Paris, l'équipe franco-américaine du Pr. E. Gluckman réalise avec succès la première greffe mondiale de CSH issues de sang placentaire, guérissant un jeune américain de 6 ans, atteint de la maladie de Fanconi*, par l'administration de CSH du sang placentaire de sa petite sœur (Gluckman *et al.* 1989). Il s'agissait d'une greffe allogénique* intra-familiale, la sœur ayant un type *Human Leukocyte Antigen** (HLA) identique à celui de son frère et étant indemne de la maladie. Cette greffe permit une complète reconstitution du système sanguin de l'enfant et une survie à long terme. Malgré un accueil sceptique de la communauté médicale, 60 greffes allogéniques d'USP furent réalisées dans les années suivantes. Le Dr. Wagner de l'Université du Minnesota créa alors un registre de suivi de l'efficacité de ces greffes. La première banque de sang placentaire fût mise en place au centre de transfusion sanguine de New York en 1991. Ces travaux pionniers furent suivis d'une série d'études de faisabilité qui aboutirent à définir des critères d'exigence et à valider la méthode comme alternative aux greffes de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique après mobilisation des CSH par des facteurs de croissance hématopoïétique (Wagner *et al.* 1995, 1996, 2002, Kurtzberg *et al.* 1996, Gluckman *et al.* 1997, Rubinstein *et al.* 1998, Rocha *et al.* 2000a, 2001, Thomson *et al.* 2000, Laughlin *et al.* 2001, Barker *et al.*

2001, Nishihira *et al.* 2003). Dix ans plus tard, en 1997, environ 400 greffes d'USP avaient été réalisées dans le monde.

Sur le plan des aspects qualitatifs des USP, le volume de sang recueilli à partir d'un cordon ombilical étant relativement modeste, les greffes d'USP ont été initialement réservées aux enfants, le nombre de CSH à greffer dépendant du poids du receveur. En 1994, les greffes d'USP sont réalisées à partir de donneurs non apparentés HLA compatibles (Kurtzberg *et al.* 1994), puis en 2000 avec des donneurs non apparentés non HLA compatible. A la différence des autres sources de CSH, dans le cas des USP, il est possible de greffer avec succès même en présence d'une certaine incompatibilité HLA (Wagner *et al.* 1996, Gluckman *et al.* 1997). Au fil des années, de meilleures connaissances sur les caractéristiques des CSH de sang placentaire ont permis de montrer qu'il est possible d'utiliser pour un même patient 2 voire 3 USP provenant de donneurs différents, ce qui a été réalisé à partir de 2005 (Barker *et al.* 2005). Longtemps restée limitée aux enfants, cette thérapie est désormais prescrite chez l'adulte sur la base d'une double greffe d'USP. Le Pr. M. Michallet, responsable du service d'Hématologie de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon a reçu, dans le cadre des Victoires de la Médecine en décembre 2007 à Paris, le prix Cancérologie pour « Le traitement des maladies hématologiques malignes de l'adulte par allogreffe de 2 USP ». Ainsi le recours au sang placentaire permet une alternative thérapeutique pour tous les patients ne disposant pas de donneur de moelle osseuse ou de sang périphérique compatible, et le poids du receveur n'est désormais plus considéré systématiquement comme un facteur limitant.

Sur le plan des aspects réglementaires, dès 1992, se sont constituées en France, en Europe et aux Etats-Unis des banques de sang placentaire permettant la tenue d'un registre des greffons et donc des échanges nationaux et internationaux d'USP. Il existe différents types de banques de sang placentaire : les banques privées ou publiques, avec ou sans but lucratif. Les banques publiques sont gérées soit par des hôpitaux, soit par des organisations à but non lucratif, qui collectent les échantillons de donneurs et les fournissent en vue d'une greffe allogénique. Récemment, des banques privées ont vu le jour et proposent une conservation de sang placentaire en vue exclusivement d'une utilisation autologue ou intra-familiale.

1.3. Les indications du don de sang placentaire

1.3.1. La place des USP parmi les sources de cellules souches hématopoïétiques

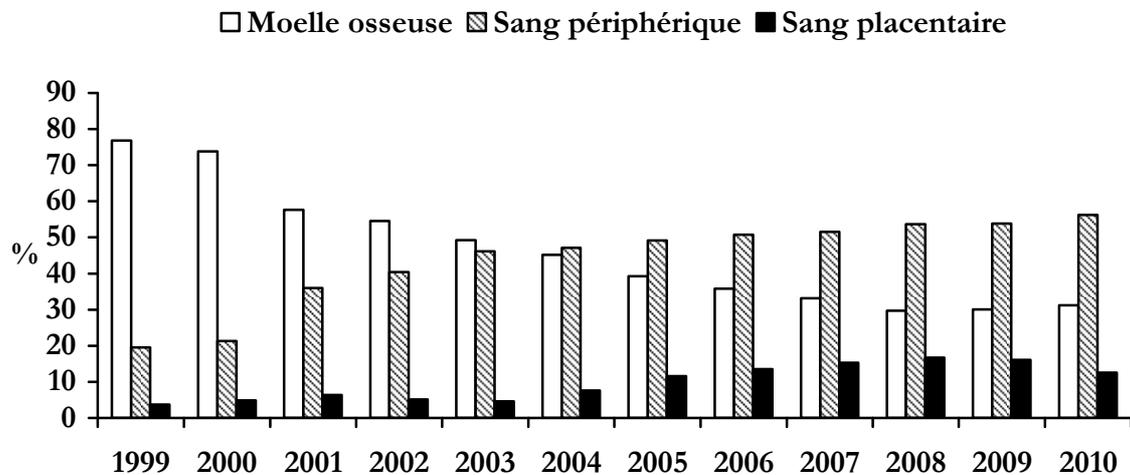
1.3.1.1. Les sources de cellules souches hématopoïétiques utilisées dans les greffes

Depuis 1988, année de la première greffe d'USP réussie, le nombre de greffes d'USP n'a cessé d'augmenter dans le monde, pour dépasser en 2006 celui du nombre de greffes de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique. En 20 ans, 20000 USP ont ainsi été greffées dans le monde (Katz et Mills 2010).

L'allogreffe de CSH s'avère nécessaire dans le traitement de nombreuses pathologies graves. Elle implique la disponibilité d'un donneur compatible avec le receveur au niveau du typage HLA. Statistiquement, 25 % des receveurs ont un donneur compatible au sein de leur fratrie, et 40 % des receveurs sans donneur compatible dans leur fratrie trouvent un donneur non apparenté sélectionné sur les registres internationaux de donneurs volontaires de moelle osseuse ou de sang périphérique, ces registres répertoriant plus de 13 millions d'inscrits actuellement (*France Greffe de Moelle (FGM)*). La recherche d'un donneur potentiel compatible au sein de la fratrie constitue systématiquement la première étape dans le processus de la greffe de CSH. Les parents sont en effet compatibles à 50 % avec leurs enfants, puisque chaque parent donne la moitié de son code génétique à l'enfant. Entre frères et sœurs de mêmes parents, la probabilité de compatibilité n'est plus que de 25 %. Si cette recherche s'avère infructueuse, les registres de donneurs volontaires de moelle osseuse ou de sang périphérique sont interrogés et permettent de trouver un donneur potentiel dans près de la moitié des cas. Si cette seconde phase ne donne aucun résultat, une greffe d'USP est envisagée selon le contexte. Le recours à la greffe d'USP permet ainsi de trouver une solution pour les 35 % des patients pour lesquels n'ont pu être trouvés, ni membre de la fratrie compatible, ni donneur non apparenté identique sur les registres.

Aujourd'hui, le sang périphérique est devenu la source principale de CSH devant la moelle osseuse et le sang placentaire (*Figure 3*). Sur un plan évolutif, la moelle osseuse, première source historique de CSH, a vu sa proportion chuter depuis la fin des années 90 parallèlement à l'augmentation du sang périphérique. Cette tendance se stabilise actuellement en fonction des choix des équipes de greffe. En effet, si actuellement la plupart des équipes optent préférentiellement pour le sang périphérique, certaines reviennent vers la moelle osseuse qui présenterait moins de risques de maladie du greffon contre l'hôte (Effet *Graft Versus Host Disease** (GVHD)). De plus, les conséquences à long terme de l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique demeurent totalement inconnues, incitant à privilégier la moelle osseuse plutôt que le sang périphérique. En revanche, le don de sang placentaire est la seule source de CSH qui ne présente aucun risque pour le donneur, d'où l'intérêt pour les organismes de santé de développer une telle thérapie, par rapport au sang périphérique ou à la moelle osseuse. Le sang placentaire, en constante augmentation depuis son apparition dans les sources de CSH reste minoritaire, car actuellement il est le dernier choix opté par les équipes de greffe dans le cas des adultes. Le seul cas où le sang placentaire est la seule alternative thérapeutique est la situation d'urgence, lorsque les délais de sélection et de recrutement d'un donneur de CSH sont incompatibles avec le caractère d'urgence de la greffe.

Figure 3 : Evolution de la répartition des sources de greffons de CSH allogéniques
(Données ABM, 2010)



Le sang placentaire est ainsi devenu une source majeure de CSH pour les greffes allogéniques, à la fois chez l'adulte et chez l'enfant (Laughlin *et al.* 2004, Rocha *et al.* 2004, Eapen *et al.* 2007, Hwang *et al.* 2007).

1.3.1.2. Les spécificités des greffes d'USP

Les résultats d'une greffe d'USP sont équivalents à ceux obtenus avec une greffe de CSH. La récupération hématopoïétique est fonction de la dose injectée (Gluckman *et al.* 2004, Wagner *et al.* 2002), ce qui pose un souci chez l'adulte. Le principal verrou de la greffe d'USP reposait sur la pauvreté du greffon en CSH, ce qui limitait leur utilisation aux enfants et aux adultes de faible poids corporel (Laughlin *et al.* 2001). L'optimisation des techniques de prélèvement et de conservation, le développement des techniques d'expansion de sang placentaire, mais surtout le recours à la greffe de 2 ou 3 USP pour un même patient ont permis d'élargir l'utilisation des greffes d'USP pour tout type de patient nécessitant une greffe de CSH. L'étude de la double greffe d'USP (Barker *et al.* 2005) a mis en évidence que trois semaines après la greffe, un des deux greffons prédomine : un seul cordon survit tandis que l'autre est rejeté. En parallèle, la mortalité, le risque de GVHD, la durée d'aplasie et la survie sont similaires à une greffe de CSH. L'utilité du second cordon et le mécanisme de prédominance du premier cordon restent méconnus.

1.3.1.3. Les avantages de la greffe d'USP

Les CSH présentes dans le sang placentaire se distinguent de celles issues d'autres sources par plusieurs spécificités. La greffe d'USP s'avère être une alternative thérapeutique à la greffe de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique dans certains contextes cliniques. De plus, elle présente quelques avantages notables par rapport à la greffe de CS issues de moelle osseuse ou de sang périphérique (Lewis 2002) :

- ♣ Source de CSH rapidement disponible en comparaison avec le délai de sélection et de recrutement d'un donneur de moelle osseuse ou de sang périphérique (> 4 mois entre l'identification du donneur et la greffe de CSH) (Barker *et al.* 2002, Ballen *et al.* 2008) ;
- ♣ Source facilement accessible, prélèvement indolore et sans risque pour la mère et pour l'enfant (Brunstein *et al.* 2007) ;
- ♣ Absence des problèmes liés aux indisponibilités et/ou aux changements d'avis du donneur ;
- ♣ Extension du nombre de donneurs potentiels, augmentation de la fréquence des donneurs non caucasiens (diversité ethnique des donneurs) et des donneurs de types HLA rares (Meyer-Monard *et al.* 2009) ;
- ♣ Tolérance d'une certaine incompatibilité HLA (Wagner *et al.* 1996, Gluckman *et al.* 1997, Barker 2007). La greffe de CSH de moelle osseuse avec un taux de compatibilité HLA faible est associée à une prise de la greffe beaucoup plus réduite, à des risques graves de GVHD et d'infections et à une baisse du taux de survie global, alors que dans le cas de la greffe d'USP, une certaine incompatibilité HLA est tolérée sans incidence notable sur la réussite de la greffe ;
- ♣ Diminution de l'incidence des contaminations virales suite aux techniques de dépistage (en particulier Cytomégalovirus (CMV) et Virus Epstein-Barr (EBV)), mais aussi hépatites B et C, Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ;
- ♣ Capacité proliférative *in vitro* des CSH des USP supérieure aux CSH de la moelle osseuse ou du sang périphérique, avec une multiplication 10 à 20 fois plus importante que pour les CSH de la moelle osseuse ou du sang périphérique (*Dossier de presse EFG 1999*). Cette propriété a été confirmée *in vivo* lors de tests cliniques. Ainsi, à volume égal de greffon, il faut 100 fois moins de CSH dans le cas d'une USP que dans le cas de la moelle osseuse ou du sang périphérique pour reconstituer l'intégralité du système hématopoïétique.
- ♣ Immaturité immunologique des lymphocytes présents dans le sang placentaire (Cohen et Madrigal 1998) avec un faible nombre ou une absence de lymphocytes *Natural Killer* (NK) CD8+ (Kim et Broxmeyer 2008) associé à une alloréactivité moindre des lymphocytes T (Cohen et Madrigal 1998) ;
- ♣ Immaturité immunologique des CSH du sang placentaire (Wagner *et al.* 2002) diminuant le risque de rejet, ainsi que l'incidence et la gravité d'une GVHD, qu'elle soit aigue ou chronique (Rocha *et al.* 2004, Laughlin *et al.* 2004).

1.3.1.4. Les inconvénients de la greffe d'USP

Cependant, les greffes d'USP présentent quelques désavantages en regard des greffes de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique :

- ♣ Dose cellulaire limitée, considérée comme un facteur limitant pour greffer les adultes. La dose en cellules nucléées nécessaire à une réussite thérapeutique de la greffe est estimée entre 1,5 et 2×10^7 cellules par kg de poids corporel (Gluckman *et al.* 1998a, Ballen *et al.* 2001a). Au Royaume-Uni, il faut au moins 2×10^7 cellules/kg de poids corporel dans l'USP, tandis qu'en France, il faut 80 mL de prélèvement et $0,37 \times 10^8$ cellules par kg de poids corporel (*Avis n°74 du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)*). Le contenu moyen d'une USP est de 1×10^9 . Une seule USP est donc insuffisante pour une personne de 50 kg, mais la possibilité d'une double greffe d'USP a permis de trouver une solution adéquate pour les patients d'un poids corporel supérieur à 60 kg (Barker 2005) ;
- ♣ Risque de transmission d'un trouble héréditaire, non diagnostiqué chez le donneur à la naissance ou lors de la validation clinique 2 mois après la naissance ;
- ♣ Immaturité de la réponse immunitaire qui peut avoir des conséquences importantes en terme de réactivations virales ;
- ♣ Taux de prise de greffe myéloïde et thrombocytaire plus faibles que dans le cas des greffes de CSH de moelle osseuse ou de sang périphérique, avec un risque potentiel de hausse des taux de mortalité associée à la greffe et d'échec de la prise de greffe ;
- ♣ Allongement de la durée de l'aplasie, basée sur le taux sanguin de plaquettes, en fonction de la dose de CSH greffées (Rubinstein *et al.* 1998) ;
- ♣ Impossibilité de recourir deux fois au même donneur. Il existe un danger potentiel de la traçabilité garantie du donneur qui permettrait de le re-solliciter ultérieurement pour prélever des CSH de son sang périphérique ou de sa moelle osseuse. Les techniques d'immunothérapie adoptive ultérieure, en cas de rechute ou d'échec de la greffe (*Donor Lymphocyte Infusion (DLI)*, infusion de lymphocytes du donneur) sont inenvisageables ;
- ♣ Débat autour du prélèvement, de la conservation et de la greffe de sang placentaire soulevant de nombreuses questions financières, éthiques et réglementaires ;
- ♣ L'utilisation des USP en médecine régénérative reste au stade de la recherche clinique et aucune application thérapeutique ne peut être sérieusement envisagée à court, moyen ou long terme.

1.3.2. Les greffes allogéniques d'USP

Selon la finalité de la greffe, 3 types de greffes d'USP peuvent être définies, les greffes allogéniques extra-familiales, les greffes allogéniques intra-familiales et les greffes autologues. L'allogreffe ou greffe allogénique est une transplantation entre deux individus génétiquement différents mais de la même espèce, en excluant le cas des jumeaux monozygotes (greffe syngénique). Deux contextes peuvent être envisagés pour les allogreffes, d'une part la greffe allogénique intra-familiale (individus de la même famille avec un type HLA compatible (greffe géno-identique) ou partiellement compatible), et d'autre part la greffe allogénique non apparentée (individus de familles différentes avec un type HLA compatible (greffe phéno-identique) ou partiellement compatible).

1.3.2.1. Les greffes extra-familiales ou non apparentées

Toute greffe allogénique de CSH engendre un risque de rejet des CSH greffées par l'organisme du receveur. Une compatibilité HLA optimale est donc nécessaire pour minimiser ces risques de rejet et faciliter la réussite de la greffe. La greffe d'USP constitue sur ce point une thérapie intéressante, puisqu'elle autorise une moindre compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, à la différence des greffes de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique. Dans certains contextes pathologiques comme les leucémies, les différences résiduelles de typage HLA entre le donneur et le receveur peuvent induire une réaction immunologique limitée, appelée la *Graft Versus Leukaemia** (GVL), qui contribue à la destruction des cellules sanguines cancéreuses. Toutefois, malgré le bénéfice apporté par la GVL, l'incompatibilité HLA entraîne un risque accru de GVHD. Le risque de rejet, l'importance relative des effets négatifs de la GVHD et positifs de la GVL varient selon la nature et l'importance de l'incompatibilité HLA (Kawase *et al.* 2009).

Aucun essai comparatif randomisé prospectif n'a été mis en place pour comparer, au sein de populations similaires de patients, les résultats respectifs d'une greffe de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique et d'une greffe d'USP. En revanche, plusieurs études rétrospectives relatent les résultats des greffes allogéniques d'USP chez les enfants d'une part (Michel *et al.* 2003, Chen *et al.* 2010), et chez les adultes d'autre part (Rubinstein *et al.* 1998, Rocha *et al.* 2000a, Iseki *et al.* 2001, Sanz *et al.* 2001, Wagner *et al.* 2002, Ooi *et al.* 2004, Barker *et al.* 2005). Seuls les travaux menés par *EuroCord* comparent au sein d'une même étude les résultats respectifs obtenus chez les adultes et les enfants (Gluckman *et al.* 1997, 1998b). L'intérêt de la greffe d'USP a été clairement démontré (Rocha *et al.* 2001). Ces études montrent une meilleure réussite de ce type de greffe chez les enfants, la greffe d'USP chez les adultes étant le plus souvent réservée à des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques et présentant une incompatibilité HLA sur un locus* ou plusieurs loci* avec le donneur. Lors d'une greffe d'USP, la prise de greffe est différée par rapport à la greffe de CSH, avec une hausse de la mortalité juste après la greffe, alors que les taux de prise de greffe

après plusieurs mois sont similaires aux autres sources de CSH. Le risque de GVHD est plus faible dans le cas d'une greffe d'USP, d'autant plus lorsque la greffe est effectuée avec une bonne compatibilité HLA et chez des enfants préférentiellement à des adultes. Dans le cas plus particulier des enfants atteints de leucémie, les résultats s'avèrent semblables au niveau de la survie après plusieurs années, du risque de rechute de la maladie et de l'effet bénéfique de la GVL. Ces études mettent en évidence que la dose totale greffée de cellules nucléées par kg de poids corporel, l'état pathologique du patient au moment de la greffe et l'âge du receveur constituent des facteurs essentiels pour la réussite de la greffe d'USP chez l'adulte.

1.3.2.2. Les greffes intra-familiales

Ce paragraphe aborde uniquement le cas des greffes allogéniques intra-familiales d'USP. En effet, dans le cas général des greffes de CSH, la première étape est systématiquement la recherche au sein de la fratrie, puisque la probabilité théorique d'obtenir une compatibilité parfaite est de 0,25 avec un accès rapide et facilité au donneur.

Les greffes allogéniques intra-familiales concernent la greffe de CSH à l'enfant-donneur lui-même ou le plus souvent à un membre de la famille à la fois apparenté génétiquement et HLA-compatible avec l'enfant-donneur. Bien qu'il s'agisse d'un don dirigé, il existe quelques indications thérapeutiques pour ce type de greffe, limitées aux cas de types HLA rares ou aux familles à risque élevé de maladie.

Dans le cas des types HLA rares, la traçabilité des USP d'un enfant ayant un type HLA rare est possible dans le cadre des banques publiques de sang placentaire en vue d'une utilisation allogénique, ce qui permet une utilisation autologue et intra-familiale ultérieure si nécessaire. Ainsi en France, la conservation du sang placentaire est indiquée sur le carnet de santé de l'enfant-donneur. Le don reste anonyme, mais la banque est constituée d'échantillons, dont elle conserve la traçabilité. En cas de problème de santé ultérieur, il est donc possible d'utiliser l'USP conservée, à condition que cette USP n'ait pas encore été cédée (*CCNE, Avis n°74, 2002*). Une telle utilisation des USP ne doit cependant pas aboutir à la mise en place d'une conservation systématique des USP en vue d'une utilisation autologue exclusive et doit donc rester très encadrée sur le plan réglementaire, pour prévenir toute dérive mettant en péril le caractère altruiste du don de sang placentaire.

Dans le cas des familles à risque élevé de maladie, la greffe intra-familiale est très efficace dans certaines maladies génétiques, comme la drépanocytose* ou la β -thalassémie*. En France, l'Agence de Biomédecine (ABM) a ainsi proposé en 2008 quelques indications de conservation systématique d'USP pour des greffes intra-familiales. Elle recommande le prélèvement et la conservation d'USP de tout enfant ayant dans sa fratrie :

- ♣ Un drépanocytaire ;
- ♣ Une forme majeure ou une forme intermédiaire sévère de thalassémie. Le diagnostic pré-natal sur un prélèvement fœtal précoce (trophoblastes, placenta) ou tardif (liquide amniotique), ainsi que le Diagnostic Pré-Implantatoire* (DPI) sont applicables voire recommandés. La greffe de CSH reste à ce jour la seule thérapie curative de la β -thalassémie. Selon la classification de Lucarelli, la probabilité de survie sans maladie après une greffe de CSH HLA-identique intra-familiale est de 49 à 94 %, avec des résultats excellents chez les enfants dont la pathologie est encore peu avancée ;
- ♣ Un enfant atteint de maladie métabolique pouvant être traitée par une allogreffe d'USP ;
- ♣ Un enfant atteint d'aplasie médullaire constitutionnelle ou acquise ;
- ♣ Un enfant ayant un antécédent de leucémie aigue, dont la première rémission date de moins de 5 ans ;
- ♣ Un enfant ayant une rechute de sarcome d'Ewing*, un neuroblastome* métastatique, et plus généralement toute tumeur solide, pour laquelle la greffe allogénique est proposée dans le cadre de la recherche clinique ;
- ♣ Un enfant atteint d'une pathologie pédiatrique pouvant être traitée par greffe allogénique dans le cadre de la recherche clinique, ainsi que des enfants nés après une procédure de double DPI.

En pratique, les greffes intra-familiales d'USP restent assez rares en dehors des indications thérapeutiques précédemment citées, d'une part parce que la probabilité de trouver, au sein d'une fratrie, un donneur identique est limitée, et d'autre part, parce que ce type de greffe ne permet pas d'obtenir l'effet GVL dans le cas des leucémies. Deux études (*Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC), Directives Cliniques n°156, 2005*) relatent les résultats de greffes d'USP HLA-identique issues de donneurs apparentés chez des enfants. Le taux de prise de greffe myéloïde moyen est compris entre 79 et 82 % avec un délai de récupération des polynucléaires neutrophiles entre 22 et 30 jours. Le risque de GVHD chronique reste faible (6 à 14 %) avec un taux global de survie post-greffe à 12 et 16 mois d'environ 60 %.

La greffe intra-familiale d'USP est indissociable des enjeux du DPI et de la notion de « bébé-médicament », qui ouvre un large débat éthique. Au Royaume-Uni, certains centres de transplantation recommandent la conservation d'USP des enfants nés de familles au sein desquelles il existe des désordres génétiques, qui peuvent aboutir à l'utilisation de greffes de CSH. Si l'enfant-donneur développe lui-même la pathologie au cours de sa vie, ses propres CSH issues de son sang placentaire pourront être utilisées pour une thérapie génique somatique, à condition que ces nouvelles thérapies se développent. Une telle pratique risque de faire croître la pratique des DPI. Le DPI fait l'objet à l'heure actuelle de discussions éthiques, bien que cette technique soit d'ores et déjà autorisée, dans certaines conditions, en Belgique, en Espagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. Le recours au DPI et la possibilité

technique de sélectionner les embryons sur des critères de compatibilité HLA peuvent susciter des grossesses programmées pour créer des « bébés-médicaments », en vue de traiter un enfant malade. En France, la loi de bioéthique de 2004, dont les décrets d'application sont parus en 2005, autorisent le principe du « bébé-médicament », appelé « bébé du double espoir », pour les greffes intra-familiales des familles avec un problème génétique ou oncologique (*Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la Bioéthique*). Le 7 février 2011, est né le premier bébé français « du double espoir » à l'hôpital Antoine Beclere près de Paris. L'équipe des Prs. Frydman et Munnich a annoncé la naissance d'un petit garçon par fécondation *in vitro* suite à un double DPI. Le sang placentaire de cet enfant doit permettre de traiter sa sœur aînée atteinte de la bêta-thalassémie. Cette première française suscite dans le monde politique, médical et médiatique un débat sur une éventuelle instrumentalisation de la conception. La Commission éthique de la Société Française de Pédiatrie s'est positionnée en faveur du DPI dans ce contexte : « *Parce qu'il permet à des couples d'avoir un nouvel enfant indemne d'une maladie mortelle sans avoir à interrompre la grossesse, parce qu'il offre une voie qui se propose de conduire à la guérison d'un enfant gravement malade, le DPI porte l'empreinte de l'humanisme médical* » (*Le Monde.fr*, 15 février 2011).

1.3.3. Les principales indications thérapeutiques des greffes d'USP

Les indications thérapeutiques des CSH issues des USP ont très fortement augmenté depuis leur première utilisation réussie à la fin des années 80. Alors que les CSH issues de la moelle osseuse sont utilisées depuis les années 1900, les greffes d'USP (allogéniques et autologues) n'ont rejoint et dépassé le nombre de greffes de CSH qu'en 2006, seulement 20 ans après leur première utilisation (*Rapports annuels ABM*). Si le nombre de greffes d'USP a considérablement augmenté, il en est de même pour le nombre d'indications thérapeutiques. D'une seule maladie en 1988, elles ont permis de traiter une poignée de maladies à la fin des années 90 et sont aujourd'hui utilisées dans le traitement de près de 85 maladies, concernant environ 126000 patients par an en France.

Les greffes d'USP ont pour principales indications les pathologies hématologiques, cancéreuses ou non (maladies génétiques liées à des défauts de l'hémoglobine, leucémies (Gluckman et Rocha 2009), lymphomes* (Sullivan 2008)), certaines pathologies auto-immunes, certains troubles métaboliques (McGuckin *et al.* 2008), certaines maladies génétiques rares, des déficits immunitaires et des insuffisances de fonctionnement de la moelle osseuse (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Liste des indications thérapeutiques des USP (*Liste non exhaustive, les indications sont classées par ordre alphabétique*)

Adrénoleucodystrophie ;	Amyloïdose ;
Anémie aplasique ;	Anémie aplasique grave ;
Anémie congénitale dysérythropoïétique ;	Anémie de Blackfan-Diamond ;
Anémie de Cooley ;	Anémie de Fanconi ;
Anémie réfractaire ;	Aplasie pure d'érythrocytes ;
Arthrite rhumatoïde ;	Aspartylglucosaminurie ;
Carcinome à cellules rénales ;	Cytopénie congénitale ;
Déficience en actine des neutrophiles ;	Drépanocytose ;
Dysgénèse réticulaire ;	Dyskératose congénitale ;
Hémoglobinurie paroxystique nocturne ;	Histiocytose des cellules de Langerhans ;
Immunodéficience combinée grave (SCID) ;	Leucémie aigue biphénotypique ;
Leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL) ;	Leucémie Aigue Myéloblastique (LAM) ;
Leucémie aigue non différenciée ;	Leucémie à plasmocytes ;
Leucémie chronique myéloblastique juvénile ;	Leucémie chronique myélomonocytaire ;
Leucémie juvénile myélomonocytaire ;	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) ;
Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) ;	Leucémie prolymphocytaire ;
Leucodystrophie métachromatique ;	Lupus érythémateux systémique ;
Lymphome de Burkitt ;	Lymphome de Hodgkin ;
Lymphome non-hodgkinien ;	Macroglobulinémie de Waldenström ;
Maladie d'adhésion des lymphocytes ;	Maladie de Gunther ;
Maladie de Krabbe ;	Maladie de Niemann-Pick ;
Maladie de Sandhoff ;	Maladie de Tay-Sachs ;
Maladie de Vaquez ;	Maladie de Wolman (Xanthomatose) ;
Métaplasie agnogénique myéloïde ;	Microdélétion 22q11 ;
Myélokathexis ;	Myélome multiple ;
Neuroblastome ;	Sarcome d'Ewing ;
Sclérose en plaques ;	Sialidose ;
Syndrome de Chediak-Higashi ;	Syndrome d'Evans ;
Syndrome de Hunter ;	Syndrome de Hurler ;
Syndrome de Kostmann ;	Syndrome de Lesch-Nyhan ;
Syndrome de Morquio ;	Syndrome d'Omenn ;
Syndrome de Nezelof ;	Syndrome de Sanfilippo ;
Syndrome de Scheie ;	Syndrome de Shwachman-Diamond ;
Syndrome de Sly ;	Syndrome de Wiskott-Aldrich ;
Syndrome hyper IgM lié à l'X ;	Syndrome lymphoprolifératif ;
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X ;	Thalassémie ;
Thrombasthénie de Glanzmann ;	Thrombocytopénie amégacaryocytaire ;
Tumeurs du cerveau ;	

Les greffes d'USP sont ainsi devenues en une vingtaine d'années une alternative à la greffe de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique. Le choix entre les sources de CSH est effectué par les équipes médicales en fonction d'un certain nombre de critères : l'âge du patient, le contexte pathologique, les critères de compatibilité HLA, le caractère d'urgence de la greffe, etc.

1.4.La recherche sur les USP

1.4.1. Les greffes autologues

L'autogreffe*, ou greffe autologue, consiste à transférer un greffon prélevé chez le receveur lui-même, le plus souvent après une phase de cryoconservation.

Dans ce paragraphe, ne sont discutées que les greffes autologues de CSH issues d'USP ; les greffes autologues de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique ne sont pas abordées ici. D'une manière générale, les indications actuellement reconnues de la greffe autologue de CSH sont très rares et, le plus souvent elles concernent des adultes traités avec des CSH issues de sang périphérique (*International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR)*). Annas en 2000 a ainsi estimé qu'au cours des 20 premières années de la vie, la probabilité de la nécessité d'une greffe autologue est d'une chance sur 20 000 environ. Ce constat est d'autant plus vrai dans le cas des familles à faible risque, pour lesquelles la greffe allogénique restera très certainement la meilleure option. Ainsi, les greffes autologues ne présentent aucun avantage dans le traitement des maladies génétiques ou métaboliques (Fisk *et al.* 2005, Troeger *et al.* 2007). Les greffes autologues ont un rôle minime dans le traitement des pathologies de la moelle osseuse, et un rôle nul dans le traitement des leucémies ou des syndromes myélodysplasiques*.

1.4.1.1.Les greffes autologues d'USP ont-elles un intérêt thérapeutique ?

Actuellement, les connaissances scientifiques et médicales ne sont pas suffisantes pour garantir l'utilité des greffes autologues d'USP (CCNE, Avis n°74, 2002, Sullivan 2008). Les publications scientifiques sur ce thème restent en effet relativement rares (Katz Benichou 2007). A l'échelle internationale, l'utilisation autologue des USP reste anecdotique, même si elle tend à s'accroître, suite à la pression économique exercée par des banques privées. Une étude *EuroCord* a recensé entre 1988 et 2007 seulement 3 greffes autologues parmi les 3372 greffes d'USP réalisées dans 43 pays (Cairo *et al.* 2008). Le rapport du Dr. J. Gunning en 2003 ne fait mention que de 5 greffes autologues répertoriées, pour le traitement d'un neuroblastome, d'une anémie aplasique ou d'un rétinoblastome*. Plusieurs obstacles majeurs démontrent l'impossibilité ou l'absence d'intérêt de la greffe autologue d'USP. Par exemple, en cas de maladie génétique, il paraît inconcevable de greffer des CSH qui porteraient la même mutation génétique que les cellules du patient. Ainsi des études ont montré la présence de mutations génétiques dans le sang placentaire d'enfants atteints ultérieurement de leucémies (*American Academy of Pediatrics* 2007). La seule hypothèse serait alors d'envisager une thérapie génique sur ces CSH des USP, mais cette voie ne fait actuellement l'objet d'aucune étude. Dans le cas de nombreuses leucémies, la greffe allogénique reste la solution thérapeutique optimale, par l'effet bénéfique de la GVL.

Trois indications théoriques ont été envisagées et étudiées pour être appliquées dans un avenir proche :

- ♣ Dans le cas des leucémies de l'enfant, il a été mis en évidence que le sang placentaire peut contenir des cellules malignes (Ford *et al.* 1998), ce qui compromet alors fortement la mise en œuvre d'une greffe autologue. Il est dans tous les cas bien établi que l'allogreffe est supérieure à l'autogreffe (Fefer *et al.* 1987, Horowitz *et al.* 1990). Ainsi, les greffes de CSH restent meilleures avec un frère, une sœur ou un tiers HLA-compatible qu'avec celles du jumeau HLA-identique (Barrett *et al.* 2000, Kroger *et al.* 2005). Plus exceptionnellement, une greffe autologue pourrait s'envisager dans le cas d'une anémie aplasique idiopathique acquise, mais sans gain prévisible notable par rapport à une greffe allogénique.
- ♣ Dans le cas des maladies dégénératives de l'adulte, l'USP consisterait en une réserve de CSH pour une thérapie cellulaire régénératrice. Mais cette potentialité implique une durée de conservation très allongée par rapport à celle qui est pratiquée actuellement, et elle nécessite donc de maîtriser la conservation et le maintien des capacités de différenciation des CSH sur de très longues périodes, ainsi que les infrastructures de conservation adéquates.
- ♣ Dans le cas des types HLA rares, une conservation autologue pourrait se justifier, en raison de l'incapacité à trouver un donneur allogénique compatible. Seulement en pratique, les typages HLA ne sont effectués que par des laboratoires publics accrédités et le plus souvent dans le cadre d'une indication de greffe allogénique. Cette application ne serait donc possible que lors d'une connaissance préalable d'un type HLA rare dans la famille, ce qui laisse présager alors une indication de greffe allogénique intra-familiale.

1.4.1.2. Un argument publicitaire des banques privées

Alors qu'il n'existe à ce jour aucun fondement scientifique à la greffe autologue d'USP, les banques privées financent des études cliniques relatives à l'utilisation autologue du sang placentaire pour justifier leur existence auprès des parents. La première utilisation autologue de sang placentaire a été réalisée sur un enfant de 3 ans atteint d'une leucémie aigue lymphoblastique (Hayani *et al.* 2007). En 2008, un essai clinique mené par une équipe de l'Université de Floride a porté sur l'utilisation des USP pour traiter le diabète de type 1. L'étude consiste à transfuser l'enfant diabétique avec les CSH issues de ses propres USP. Trois enfants ont été recrutés, leur sang placentaire ayant été conservé dans des banques commerciales (*Food and Drug Administration (FDA) n°NCT-00305344*, Forraz et McGuckin 2008). Les résultats préliminaires de l'étude montrent l'innocuité du traitement, ainsi qu'une amélioration clinique des patients accompagnée d'une nette réduction des injections d'insuline. En 2007, une étude portant sur des enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale a été présentée lors du congrès annuel de l'*American Association of Blood Banks (AABB)*. Traités avec leur propre sang placentaire conservé dans une banque commerciale, les enfants

ont présenté une rapide amélioration clinique (récupération motrice, apprentissage du langage, etc.) (Forraz et McGuckin 2008). Les informations sur les potentialités thérapeutiques de la conservation autologue du sang placentaire véhiculées par les banques commerciales incitent les parents à donner le sang placentaire de leur enfant. Il existe à ce niveau une dérive que les pouvoirs publics doivent limiter et condamner, aussi bien au niveau national qu'international. La greffe autologue ne présente pas d'indication spécifique, et il est préférable de promouvoir l'utilisation allogénique du sang placentaire, sans soutenir un recueil systématique du sang placentaire, ce qui entraînerait l'assimilation du prélèvement à un acte para-obstétrical.

Les experts scientifiques concluent que l'utilisation autologue est non légitime et non recommandée dans le cas général (*Comité de Bioéthique de Belgique, Opinion n°11, 1999*). Cependant, certaines instances recommandent la recherche d'une solution appropriée pour réserver la cryoconservation de sang placentaire à finalité autologue à des populations ciblées (existence d'affections endémiques héréditaires, mise en évidence de traits génétiques prédictifs) (*Académie Nationale de Médecine, Rapport n°114, 2002*). Un recueil systématique du sang placentaire ne se justifie donc absolument pas, contrairement à ce qu'affirme certaines banques privées.

1.4.2. L'expansion des USP

Si les recherches sur les CSH issues des USP ne semblent pas fournir, tout du moins à court terme, des nouvelles potentialités thérapeutiques, une partie des travaux de recherche sur les USP se concentrent sur un point qui pourrait favoriser les greffes d'USP à court terme, l'expansion des USP. Le principal désavantage des USP est le nombre relativement faible de CSH contenu dans une USP, ce qui engendre un double problème : l'impossibilité pour la plupart des USP de greffer un patient de plus de 50 kg ; et la lenteur de la prise de greffe. L'expansion *ex vivo* des USP englobe un certain nombre de techniques de biologie cellulaire, qui visent à accroître le nombre de cellules nucléées des USP ou à modifier le degré de différenciation des CSH contenues dans les USP.

En premier lieu, les techniques d'expansion cellulaire permettent d'augmenter le nombre de CSH dans les USP. Les scientifiques sont ainsi capables de multiplier *in vitro* jusqu'à 50 fois le nombre de CSH des USP (Devine *et al.* 2003). La technique d'expansion cellulaire, basée sur une activation de la voie de signalisation *Notch** permet d'accroître en moyenne de 164 fois le nombre de cellules CD34+ (Delaney *et al.* 2005, Dahlberg *et al.* 2011). Les USP ainsi expansées présentent des numérations cellulaires de 6×10^6 cellules CD34+ par kg de poids corporel, ce qui équivaut aux numérations effectuées sur les dons de moelle osseuse. Des essais cliniques ont montré que les greffes d'USP expansées sont le plus souvent bien tolérées par les patients. Ainsi, une prise de greffe rapide et correcte a été décrite en 2010 pour les premières greffes d'USP après expansion cellulaire *in vitro* (Delaney *et al.* 2010). L'utilisation de telles USP expansées pourrait diminuer les risques liés au faible nombre de

CSH dans les USP, bien qu'une amélioration du résultat de la greffe après expansion cellulaire des USP n'ait pas encore été établie à ce jour. Néanmoins, l'augmentation relative du nombre de CSH dans les USP expansées ne semble pas constituer une alternative réaliste au recours aux doubles greffes d'USP chez les patients de plus de 60 kg.

En second lieu, les techniques d'expansion cellulaire visent à améliorer la prise de greffe en favorisant la différenciation des CSH. Cet objectif semble à l'heure actuelle offrir plus de débouchés thérapeutiques pour l'expansion cellulaire des USP, puisque la finalité est de réduire la durée de sortie d'aplasie après la greffe, facteur déterminant dans la réussite globale de la greffe de CSH. D'une manière générale, les greffes d'USP provoquent une phase d'aplasie plus longue que dans le cas des greffes de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique, en relation avec le caractère plus immature des CSH des USP. Les techniques d'expansion cellulaire provoquent l'entrée des CSH dans les voies de différenciation cellulaire, ouvrant la possibilité de greffer des CSH moins immatures que dans le cas des USP non expansées. Ces techniques sont actuellement au stade des études cliniques et encore peu de patients ont pu en bénéficier. Par exemple, l'équipe du Dr. Delaney du *Fred Hutchinson Cancer Research Center* mène un essai clinique de phase I sur 10 patients entre 3 et 43 ans, atteints de leucémie aigüe à risque élevé. Les patients ont reçu deux USP, une non traitée et l'autre expansée. La prise de greffe observée avec les USP expansées avoisine 14 jours contre 4 semaines pour les USP non expansées. Par ailleurs, le sang placentaire renferme des progéniteurs et des CSH pluripotentes*, qui expriment l'interleukine-6*, le kitl*, le flt3* et la thrombopoïétine*. L'équipe du Dr. Lazzari travaille ainsi depuis plusieurs années sur le rôle de la thrombopoïétine, du ligand de la flt3, des interleukines 6, 11 et 12, ainsi que sur l'effet des techniques de cryopréservation sur l'expansion cellulaire et la différenciation cellulaire des CSH des USP (Bertolini *et al.* 1995a et 1995b, Lazzari *et al.* 2000, 2001a et 2001b). Parallèlement, il existe un protocole international d'amplification *in vitro* des USP, basé sur l'utilisation d'un chélateur du cuivre (TEPA, TétraEthylènePentAmine). Ce composé diminue la différenciation des cellules CD34+ et augmente la prise de greffe chez la souris (Peled *et al.* 2004a, 2004b et 2005). Aucun bénéfice n'a été mis en évidence au cours des essais de phases I et II, mais des études de phases II et III vont être menées. Enfin, à Bordeaux, l'équipe du Dr. Dazey de la banque EFS de sang placentaire travaille sur le développement, en amont et en phase pré-clinique, des techniques d'expansion *ex vivo* des CSH issues de sang placentaire (Duchez *et al.* 2003, Dazey *et al.* 2005, Lemarie *et al.* 2007, Ivanovic *et al.* 2004, 2006 et 2011), et plus particulièrement sur les aspects suivants : déterminer les conditions de culture et mettre au point de nouveaux milieux pour maintenir la fonctionnalité des CSH au cours de l'expansion cellulaire, développer de nouveaux protocoles d'expansion des cellules CD34+.

1.4.3. De la recherche sur les cellules souches à de nouvelles utilisations des USP

1.4.3.1. Les cellules souches

Il existe plus de 200 types cellulaires matures, chaque type de cellule assurant une fonction spécifique et définie. Les CS se différencient des cellules matures fonctionnelles par leurs propriétés de multiplication et de différenciation. Elles jouent ainsi un rôle fondamental dans le développement de l'organisme. A la fin du développement, une partie des CS reste fonctionnelle, ce qui permet la réparation des tissus lésés et évite le vieillissement prématuré. L'origine et la capacité de différenciation des CS permettent de les classer en 3 catégories (*Stem Cell Information, The National Institutes of Health*) :

♣ Les Cellules Souches Embryonnaires (CSE) qui sont à l'origine de la plupart des types cellulaires de l'organisme. Ces CS sont utilisées dans le cadre d'études *in vitro* pour approfondir les connaissances sur le développement cellulaire, mais elles ne peuvent pas faire l'objet d'utilisations thérapeutiques. En général, ces CSE utilisées en laboratoire dérivent d'embryons surnuméraires, suite à une fécondation *in vitro*. De nombreuses études scientifiques relatent les difficultés techniques et technologiques relatives à l'utilisation des CSE (*www.genethique.org, juillet 2011*) :

- a. difficulté de limiter les mutations des lignées de CSE,
- b. occurrence importante de la formation de tératocarcinomes* lors de greffes de CSE sur des modèles animaux,
- c. nécessité d'une bonne compatibilité entre le système HLA du receveur et celui que la lignée de CSE va développer (identique à celui qu'aurait développé l'embryon).

Parallèlement, l'utilisation des CSE soulève des questions éthiques, car elle implique la destruction d'un embryon. Malgré les grands programmes de recherche sur les CSE financés par de nombreux pays, à ce jour, aucun patient n'a été traité avec des CSE humaines.

♣ Les CS adultes, qui ne peuvent se différencier qu'en un nombre limité de cellules spécialisées. Présentes à la fois pendant l'enfance et à l'âge adulte, leur capacité de différenciation diminue cependant au cours du temps. Ces CS sont isolées de tissus adultes, tels que la moelle osseuse, les muscles ou les tissus adipeux.

♣ Les CS du sang placentaire, qui sont prélevées dans le sang circulant dans le cordon ombilical. Par rapport aux autres CS, ces CS présentent quelques particularités intéressantes : une grande naïveté immunologique, d'importantes capacités de différenciation et une facilité d'accès sans problèmes éthiques. Une faible proportion des CS du sang placentaire présentent des caractéristiques proches des CSE. Ces CS, appelées *Cord Blood Embryonic Like Stem Cells* (CBE) peuvent être utilisées en laboratoire pour produire de manière contrôlée différents tissus humains (McGuckin *et al.* 2005). Des recherches sont actuellement menées par l'équipe du Pr. McGuckin sur le contrôle cellulaire de ces CS par différents signaux chimiques (protéines, minéraux,

facteurs de croissance, hormones, etc.), mais aussi sur leur vectorisation par des biomatériaux. Les CBE sont désormais produites dans des bioréacteurs développés en collaboration avec la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), afin d'obtenir *in vitro* une vingtaine de tissus humains. En 2009, une équipe de recherche a réussi à transformer des CS issues du sang placentaire en CS pluripotentes induites, nommées CBiPS, dont les propriétés fonctionnelles sont équivalentes à celles des CSE (Giorgetti *et al.* 2009). Les chercheurs concluent que l'utilisation allogénique des USP est la meilleure alternative pour répondre aux besoins de thérapie cellulaire futurs de la population, en considérant que les CBiPS devraient à l'avenir favoriser le développement des banques allogéniques au niveau international.

1.4.3.2. Les recherches sur les cellules souches des USP

Dès 2002, dans le contexte de l'émergence de la thérapie cellulaire et génique, l'Académie Nationale de Médecine recommande dans son *Rapport n°114* d'étudier certains aspects jusque là méconnus ou non maîtrisés sur les CS du sang placentaire :

- ♣ Etudier la capacité de prolifération des CS du sang placentaire et des CS du même sujet à l'âge adulte ;
- ♣ Etudier les méthodes d'expansion cellulaire des CS en réponse à l'action de différentes cytokines et/ou de facteurs de croissance pour mettre au point des techniques d'expansion dirigée des CS autologues ;
- ♣ Favoriser en France et/ou en Europe l'émergence d'unités de production de cytokines de grade thérapeutique, actuellement protégées par des brevets à l'étranger ;
- ♣ Favoriser les recherches sur les potentialités hématopoïétiques pour l'obtention non seulement de globules rouges, mais aussi de l'ensemble des lignées sanguines, afin de pouvoir suppléer à certains besoins transfusionnels ;
- ♣ Favoriser les recherches sur la pluripotence par l'étude comparative des CS du sang placentaire avec les CSE et les CS adultes, en vue de développer la médecine régénérative, qui consiste à réparer des tissus ou des organes lésés.

Les recherches sur les CS ont connu depuis le début des années 2000 un fort développement en relation avec les perspectives de la thérapie génique et cellulaire (McGuckin et Forraz 2008a, Forraz et McGuckin 2010). Dans le contexte de la thérapie génique, des CS issues du sang placentaire pourraient être transduites *in vitro* avec le gène manquant ou non déficient, avant d'être injectées au patient, évitant ainsi un prélèvement de moelle osseuse au patient. En 2009, 118 équipes de recherche travaillaient en France sur la thérapie cellulaire et la médecine régénérative à partir de CS humaines. En 2009, 112 essais cliniques sur les CS issues des USP étaient en cours dans le monde, dont 19 essais de phases I et II en médecine régénérative (*FDA-European Medicines Evaluation Agency (EMEA) 2010*). Les recherches sur le sang placentaire pourraient ainsi déboucher sur des applications thérapeutiques qui viendraient

révolutionner le traitement de certaines maladies. L'Académie Nationale de Médecine a ainsi qualifié en 2010 les CS du sang placentaire « *d'enjeu majeur de santé publique* ».

Plusieurs exemples d'utilisation des CS du sang placentaire peuvent être cités pour illustrer l'essor des recherches dans ce domaine :

- ♣ Une collaboration entre l'équipe du Pr. McGuckin et une équipe de l'Académie Polonaise des Sciences permet d'approfondir les connaissances sur la différenciation des CS du sang placentaire en cellules neurales, dans la perspective de leur utilisation dans le traitement des maladies neurologiques (McGuckin *et al.* 2006, 2008b, Ali *et al.* 2009, 2011, Jurga *et al.* 2011). Ils ont ainsi démontré la possibilité de greffer des CS de sang placentaire dans le cerveau de rats, avec l'obtention de potentiels d'action après la greffe au niveau des cellules greffées. En 2005, une équipe a injecté pour la première fois des CS de sang placentaire à une femme de 37 ans, paraplégique à la suite d'une lésion de la moelle épinière (Kang *et al.* 2005). Ce traitement permet d'obtenir un certain degré de récupération fonctionnelle, ainsi qu'une régénération partielle des tissus nerveux de la moelle épinière. Ce résultat préliminaire a motivé des recherches plus avancées, pour évaluer le potentiel des CS de sang placentaire dans la régénération de la moelle épinière (Park *et al.* 2006, Lee *et al.* 2011).

- ♣ Plusieurs équipes travaillent sur les potentialités des CS du sang placentaire dans le traitement de divers troubles sensoriels :

- a. traitement de certains types de surdité, en particulier de l'atteinte cochléaire (Revoltella *et al.* 2008) ;
- b. régénération de l'épithélium olfactif (Franceschini *et al.* 2009) ;
- c. traitement des lésions cornéennes dues à des accidents thermiques ou chimiques (Harris 2008).

- ♣ Les maladies hépatiques touchent plus de 500000 patients dans le monde et 70 % des patients en attente d'une greffe hépatique ne trouvent jamais de donneurs. Les chercheurs travaillent sur la production de tissus hépatiques à partir de CS du sang placentaire (McGuckin *et al.* 2005).

- ♣ L'utilisation des CSH s'est avérée bénéfique dans le traitement des patients après un infarctus du myocarde (Ma *et al.* 2005, 2006a, 2006b). Cette réussite a motivé la mise en place d'essais cliniques sur l'utilisation des CS du sang placentaire dans le traitement des maladies cardio-vasculaires, notamment chez les enfants atteints de malformations cardiaques cong niales (tétralogie de Fallot*, d ficiency valve-artère) (Sodian *et al.* 2010). Cette application des USP implique une conservation autologue du sang placentaire. C'est pourquoi l'équipe de recherche développe des méthodes de détection anténatales des déficiences cong niales, pour conserver de manière ciblée les USP des enfants.

- ♣ Par ailleurs, le potentiel des CS du sang placentaire est également évalué dans le traitement des pathologies rénales (Morigi *et al.* 2010) ou pulmonaires (Montemurro *et al.* 2011).

♣ L'équipe du Pr. McGuckin travaille sur l'utilisation du sang placentaire pour traiter le diabète de type 1 (Denner *et al.* 2007). Après avoir réussi à produire *in vitro* des CS productrices d'insuline, les chercheurs espèrent obtenir à partir du sang placentaire, non seulement des cellules immunitaires capables de moduler la composante auto-immune du diabète de type 1, mais aussi des CS capables de réparer le pancréas endommagé.

Outre son intérêt dans le domaine des greffes hématologiques, le sang placentaire présente plusieurs pistes thérapeutiques nécessitant d'être explorées, ce qui implique une augmentation du nombre des dons de sang placentaire.

1.4.3.3. Le risque d'une dérive vers une promotion de l'utilisation autologue des USP

Malgré l'importance du nombre d'études en cours sur ce sujet, l'utilité thérapeutique des CS dans les contextes pathologiques évoqués n'a pas encore pu être clairement démontrée (Vanneaux *et al.* 2010). Ainsi, il faut prendre garde à ce que les recherches menées sur les CSH issues des USP ne dérivent pas vers une promotion de l'utilisation autologue des USP, puisque plusieurs études sont basées sur une utilisation autologue du sang placentaire. L'utilisation autologue de CSH issues d'une USP dans le cadre de la médecine régénérative est actuellement purement hypothétique. Pour envisager une telle perspective, les scientifiques doivent comprendre et maîtriser plusieurs aspects : le contrôle de la différenciation des CSH, l'efficacité et la sécurité d'une utilisation autologue des CSH, la conservation des CSH pendant plusieurs décennies et la multiplication des CSH. Par exemple, toute application thérapeutique potentielle des CSH du sang placentaire implique au préalable de déterminer leur longévité fonctionnelle, c'est-à-dire d'étudier les propriétés fonctionnelles de ces CSH en fonction de la durée et des conditions de conservation. Il est en effet totalement inutile de développer des applications thérapeutiques pour des CSH, si ces dernières ont perdu la totalité de leurs capacités fonctionnelles au moment de leur utilisation. Même si l'ensemble de ces critères était réuni, il n'est à ce jour pas clairement démontré qu'une utilisation autologue des USP soit préférable à une greffe de sa propre moelle osseuse ou à une greffe allogénique de moelle osseuse. Il demeure néanmoins que le sang placentaire reste une source de CSH intéressante. Les USP stockées dans les banques publiques peuvent être utilisées à des fins de recherche dans certaines conditions (USP déclarées non conformes). Les experts scientifiques considèrent que les USP non validées des banques publiques représentent une source suffisante pour mener les recherches sur les CSH. Dans tous les cas, les banques commerciales ne constituent pas un cadre propice à la recherche sur les CSH, car leurs utilisations thérapeutiques ne sont pas d'actualité et ne le seront pas dans un avenir proche. Par exemple, l'utilisation de telles CSH entraîne un risque d'oncogénicité, qui n'est pas encore évalué à ce stade des recherches, même si la théorie laisse présager qu'il est important. Les recherches sur les CS ne doivent donc pas être menées dans le but d'aboutir

à la justification d'une utilisation autologue des USP, mais surtout pour mieux définir les intérêts et les perspectives nouvelles des USP dans les greffes allogéniques.

Remarque : Les USP font également l'objet de recherches dans des contextes autres que les greffes de CSH. Les potentialités thérapeutiques de certaines CS présentes dans les USP constituent une partie de la médecine régénérative. Ainsi des travaux sont en cours concernant la différenciation de CS issues de sang placentaire (notamment les CS issues de la gelée de Wharton) en tissus osseux, cartilagineux (Takahashi *et al.* 2007), pancréatiques (Ching Chao *et al.* 2008), neurologiques (McGuckin *et al.* 2008b, Jurga *et al.* 2009), hépatiques (Zhang 2009), dermiques (Ng *et al.* 2008), pulmonaires (Sueblingvong *et al.* 2008), musculaires (Nunes *et al.* 2007) et cardiaques (Goldberg *et al.* 2007). Le sang placentaire pourrait également permettre la production *ex vivo* de cellules de l'hématopoïèse (Giarratana *et al.* 2005).

2. Le contexte international du don de sang placentaire

2.1. Les instances internationales et européennes

Actuellement, une centaine de banques de sang placentaire est recensée dans le monde, 40 % en Europe, 30 % en Amérique du Nord, 20 % en Asie et 10 % en Australie. Les trois quarts d'entre elles sont des banques publiques ou privées, à but non lucratif. Elles conservent le sang placentaire pour trois applications : la greffe allogénique, la greffe intra-familiale (dans certains contextes particuliers), et les travaux de recherche. Les autres banques sont des banques commerciales à but lucratif, qui conservent le sang placentaire dans un but autologue contre une rétribution financière versée par les parents. L'organisation et la réglementation des banques de sang placentaire sont contrôlées par les instances internationales et européennes, puis par les instances gouvernementales de chaque état. L'évolution des stocks internationaux d'USP est indiquée dans le *Tableau 5*.

Tableau 5 : Evolution des stocks d'USP dans les registres internationaux

Remarque : Il faut noter la grande disparité des stocks selon les sources et les registres qui ont été consultés.

2002
70000 USP (<i>Avis n°10, Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique, mai 2002</i>)
2008
451828 USP dans 112 banques allogéniques (<i>WMDA</i>)
> 150000 USP dans 25 banques (<i>NetCord, janvier 2008</i>)
2009
300000 USP dans 60 banques (<i>EFS Rhône Alpes, février 2009</i>)
2010
465000 USP dans le monde (<i>Rapport annuel ABM, 2010</i>)

2.1.1. Les instances internationales

La World Marrow Donor Association (WMDA) (www.worldmarrow.org) est une organisation non lucrative regroupant des registres de donneurs de CSH, des banques de sang placentaire, diverses organisations, ainsi que des particuliers impliqués dans la greffe de CSH. Fondée en 1988 pour établir des procédures pour la greffe de CSH, elle s'intéresse aujourd'hui à la définition et à la standardisation des aspects éthiques, financiers, techniques et médicaux de la greffe de CSH, incluant désormais la greffe d'USP. La WMDA défend les principes de don altruiste, anonyme et gratuit. Elle publie régulièrement des standards pour les registres de sang placentaire (*International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries*) qui regroupent les aspects suivants :

- ♣ Organisation générale d'un registre : statut juridique, localisation et liens de communication, expertise professionnelle de la direction et du personnel ;
- ♣ Recrutement des donneurs : procédures de consentement ;
- ♣ Caractéristiques des donneurs : typage sanguin et tissulaire, typage HLA par des laboratoires habilités (en Europe, il s'agit de l'*European Federation for Immunogenetics*) ;
- ♣ Information technique, gestion des bases de données, confidentialité ;
- ♣ Requêtes de recherche ;
- ♣ Collecte, manipulation et transport des CSH ;
- ♣ Suivi des patients et des donneurs, cession des greffons ;
- ♣ Aspects financiers et légaux.

La WMDA recense également les événements indésirables qui surviennent lors des greffes allogéniques d'USP, pour les répertorier ensuite dans un registre spécifique, le *Serious Product Events and Adverse Effects Registry*, qui permet d'établir des recommandations disponibles sur le site de la WMDA.

Le *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW) (www.bmdw.org) est le plus grand registre international de CSH, avec 130000 échantillons référencés en 2003 dans 34 banques. Etabli en 1988 aux Pays-Bas, il s'agit d'une collaboration volontaire entre des registres de donneurs de CSH et des banques de sang placentaire, dont la finalité est de fournir des informations centralisées et anonymes sur les types HLA et autres données pertinentes relatives à des donneurs de CSH et des USP à visée allogénique. Tous les registres d'USP qui participent au BMDW sont tenus de se conformer aux lignes directrices de la WMDA. La base de données BMDW, mise à jour mensuellement, regroupe les données accessibles en ligne sous forme cryptée pour les registres et les centres autorisés.

L'*International Society for Cellular Therapy* (ISCT) (www.celltherapysociety.org), initialement nommée l'*International Society of Hematotherapy and Graft Engineering* (ISHAGE), fondé en 1992, est une société savante non lucrative représentant des scientifiques et des médecins travaillant dans le domaine de la manipulation et de la greffe de CSH. Regroupant 1100 membres dans le monde, ses champs d'application sont le sang placentaire, l'expansion cellulaire *ex vivo*, les cellules dendritiques et l'immunothérapie, les CSM, la greffe, l'évaluation des tumeurs et les affaires réglementaires. L'ISCT constitue un forum global d'éducation et de communication (études collaboratives, développement et validation de techniques standardisées, expertise dans les instances gouvernementales ou non).

La *Foundation for the Accreditation of Cell Therapy* (FACT) (www.factwebsite.org) et *NetCord* (www.netcord.org) : La *Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy* (FACHT), plus communément connue sous l'acronyme FACT, est une organisation américaine non lucrative co-fondée en 1994 par l'ISCT et l'*American Society of Blood and Marrow Transplantation*. Son objectif est la garantie de la qualité des soins et des techniques

de laboratoire dans le domaine de la thérapie cellulaire, incluant la collecte des USP. L'organisation internationale *NetCord*, fondée en 1998 aux Pays-Bas, promeut les greffes allogéniques de sang placentaire avec l'objectif de corrélérer l'offre et la demande d'USP dans le monde. A but non lucratif, elle accrédite les banques de sang placentaire, qui respectent les normes de qualité qu'elle a instaurées avec la FACT (*NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release*). En 2009, 336 banques ont respecté ces normes de qualité (*Portail du réseau NetCord*). Progressivement, cette accréditation FACT des banques de sang placentaire devient obligatoire pour réaliser des cessions d'USP dans le monde et notamment sur le territoire des Etats-Unis. Afin d'améliorer la sélection des USP par les centres de greffes, *NetCord* a mis au point un outil de recherche en ligne (*Virtual Office*), ce qui facilite l'accès à l'ensemble des données des banques reliées à *NetCord*. Parallèlement, elle participe à des études sur le don, le traitement, la validation biologique, la conservation et l'expansion *ex vivo* du sang placentaire.

2.1.2. Les instances européennes

L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (www.ebmt.org) est un organisme non lucratif fondé en 1974 aux Pays-Bas, dans le but de faciliter les collaborations entre les médecins et les scientifiques travaillant sur les greffes de CSH. Cet organisme participe à la promotion de la greffe de CSH au travers de la recherche fondamentale et clinique, de l'enseignement et de l'assurance qualité. L'EBMT regroupe à ce jour 450 centres dans le monde.

L'Association *EuroCord* (www.eurocord.org) a été créée en 1995 par la Pr. E. Gluckman pour la gestion et le suivi de l'ensemble des greffes de sang placentaire à l'échelle mondiale, notamment par la création d'un registre européen des patients ayant reçu une greffe de sang placentaire. Cette collaboration entre les organismes de différents pays européens est soutenue par la Communauté européenne via l'EBMT. *EuroCord* a pour objet de favoriser la promotion des recherches scientifiques académiques ou industrielles, le développement des applications thérapeutiques et la diffusion des connaissances relatives aux annexes embryonnaires (dont le placenta et le cordon ombilical), et plus généralement à tout ce qui relève du domaine fœto-maternel. Ces objectifs sont conformes aux recommandations formulées dans l'*Avis n° 11 du Groupe Européen d'Ethique (GEE), 1998* soulignant la nécessité d'encourager le suivi des pratiques liées aux banques de tissus et d'en tirer des enseignements sur les perspectives thérapeutiques, diagnostiques et de recherche offertes par les tissus humains. *EuroCord* regroupe actuellement 33 partenaires originaires de 7 pays et travaille en étroite collaboration avec les banques et registres *NetCord*. Le 1^{er} juillet 2010, l'ABM a repris la gestion du registre *EuroCord* de données cliniques de suivi des patients greffés avec des USP dans le monde. Le 15 juin 2010, un accord a été signé avec

l'Association de Recherche Clinique et de Formation pour assurer la pérennité du registre, après la clôture des financements européens (*Rapport Annuel ABM, 2010*).

Le comité d'accréditation *Joint Accreditation CommIttEe* (JACIE) (www.jacie.org) a été mis au point en 1999 au niveau européen par l'EBMT et l'ISHAGE. Il est basé sur les standards définis par la FACT et a été initialement conçu pour les banques de CSH issues de moelle osseuse ou de sang périphérique, leur utilisation et leur transfert, mais il peut aussi être appliqué aux banques d'USP. L'accréditation est délivrée par le comité JACIE sur la base de procédures écrites et d'inspections de sites.

2.2.La situation actuelle du don de sang placentaire en Europe et dans le Monde

2.2.1. Le contexte international

Divers travaux ont décrit et analysé la situation du don de sang placentaire dans le monde (*CCNE, Avis n°74, 2002 ; J. Gunning 2003 ; Travaux du Sénat dans la Série Législation Comparée septembre 2008*). Il existe dans la quasi-totalité des pays un statut pour le sang placentaire, qu'il soit considéré comme un médicament, un tissu ou un produit sanguin. Dans le monde, deux principaux modèles régissent l'organisation de la conservation du sang placentaire (*Tableau 6*).

Tableau 6 : Répartition des banques dans le monde en 2003 (*D'après le Rapport du Dr. J.Gunning, 2003*)

% du nombre total de banques (nombre total : 102)	USA	Europe	Reste du Monde	Total
Banques à but lucratif	15,7	2,9	7,8	26,5
Banques à but non lucratif	13,7	35,3	21,6	70,6
Banques mixtes	2,9	0,0	0,0	2,9

Le premier groupe de pays réunit l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, les Pays-Bas, la Pologne, le Royaume-Uni, le Canada, les Etats-Unis, quelques pays sud-américains (Mexique, Venezuela), ainsi que dans certains pays asiatiques (Japon, Corée du Sud). Ces pays n'ont pas de textes spécifiques concernant le statut des banques de sang placentaire, qui ne requièrent qu'une simple autorisation administrative. Il co-existe donc dans ces pays des banques publiques et privées, avec l'émergence récente des banques mixtes.

Dans le second groupe (Belgique, Italie, Espagne, Chine, Inde, Vietnam), les pays ont plus ou moins statué sur les banques de sang placentaire. Au départ, les banques privées étaient interdites. Dans certains de ces pays, la situation évolue progressivement vers une relative tolérance des banques privées, à condition qu'elles se soumettent à certaines obligations. Ainsi, en 2006, un décret royal a fait cesser en Espagne l'interdiction des banques privées, mais elle les contraint à demeurer dans un cadre exclusivement non lucratif. En Italie, la loi

permet depuis 2008 l'existence de banques privées, même si les décrets d'application ne sont pas encore parus à ce jour. En Belgique, règne actuellement un vide juridique sur le statut des banques, ce qui a permis l'implantation d'une banque privée. Ce groupe de pays assouplit progressivement sa réglementation pour autoriser de manière contrôlée l'exercice de banques privées à des fins personnelles.

2.2.2. Le contexte européen

Au niveau européen, la communauté européenne définit un cadre général et des recommandations, mais les états membre demeurent souverains sur l'organisation du don de sang placentaire sur leur territoire. Le traité d'institution de la Communauté européenne indique que *«le Conseil adopte des mesures fixant des normes élevées de qualité et de sécurité des organes et substances d'origine humaine, du sang et des dérivés du sang; ces mesures ne peuvent empêcher un état membre de maintenir ou d'établir des mesures de protection plus strictes.»*. La Communauté européenne n'est toutefois pas compétente en ce qui concerne les mesures nationales relatives au don ou à l'utilisation médicale d'organes et de sang. En effet, le même traité mentionne que *«l'action de la Communauté dans le domaine de la santé publique respecte pleinement les responsabilités des états membres en matière d'organisation de fourniture de services de santé et de soins médicaux. En particulier, les mesures ne portent pas atteinte aux dispositions nationales relatives aux dons d'organes et de sang ou à leur utilisation à des fins médicales»*. La plupart des pays européens ne possèdent pas de législation spécifique sur les banques de sang placentaire, qui sont donc gérées différemment selon les états.

La directive 98/79/CE de 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* prévoit que le prélèvement, la collecte et l'utilisation de tissus, de cellules et de substances d'origine humaine sont régis, pour les aspects éthiques, par les principes énoncés dans la convention du Conseil de l'Europe pour la protection de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Conseil de l'Europe, *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, 1997*), ainsi que par les réglementations qui peuvent exister en la matière dans les états membres. Cette convention indique que *«le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit»* et que *«les dispositions du présent protocole applicables aux tissus s'appliquent aussi aux cellules, y compris aux CSH»*.

La directive 2002/98/CE de 2003 relative aux normes de qualité, de sécurité et de traçabilité des composants et produits sanguins recommande la mise en place d'un système adéquat de traçabilité tout au long de la chaîne, du donneur au receveur. Au stade actuel de la recherche, il est souhaitable d'exiger l'organisation au niveau national, européen et probablement international, d'un système contraignant de traçabilité des ovocytes et des sources de lignées de CS, pour éviter tout risque de dérive et respecter le principe de précaution primordial dans le domaine de la santé publique.

La directive 2004/23/CE de 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains mentionne qu'elle « *devrait également s'appliquer aux CSH du sang périphérique, du cordon ombilical (sang) et de la moelle osseuse, aux cellules reproductrices (ovules, spermatozoïdes), aux tissus et cellules foetaux et aux CS adultes et embryonnaires* ». L'objectif de la directive est de garantir la qualité et la sûreté des tissus et des cellules au niveau européen, notamment pour prévenir tout risque de contamination. Elle prévoit également que « *les états membres encouragent le caractère non lucratif des opérations pratiquées pour l'obtention de tissus et de cellules* ». Le respect des droits fondamentaux de l'être humain est cité dans cette directive, notamment sur le devoir d'information, en relation avec les informations à fournir dans le cadre du don de cellules et/ou de tissus.

2.2.3. Une exception française ?

Dans ce contexte international et européen, la France fait de plus en plus office d'exception. A la fin des années 2000, l'assouplissement du cadre juridique envers les banques privées au niveau de certains pays européens a engendré en France un large débat. Ainsi, en 2008, la sénatrice M.T. Hermange a proposé la création de banques mixtes en France, afin de financer *via* ces banques le développement des banques publiques (Hermange 2008). Par ailleurs, la proposition de loi du député D. Meslot en 2009 a un double objectif : 1/ que chaque femme enceinte soit informée de sa possibilité de donner le sang placentaire de son enfant et des potentialités thérapeutiques associées à un tel acte ; 2/ qu'à terme l'ensemble des maternités françaises puisse collecter le sang placentaire pour une utilisation allogénique ou autologue, aussi bien dans des banques privées que publiques. Globalement, il propose une généralisation du don et sa totale libéralisation.

Le statut des banques de sang placentaire en France a alors fait l'objet de nombreux débats, aussi bien dans les sociétés savantes (*Académie Nationale de Médecine, Rapport n°114, 2002, Société Française de greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) 2009, ABM, 2010*), qu'au niveau des médias (Hasendahl 2009, Legros 2009, Nau 2009). Au sein de ce débat, l'ABM a revu ses objectifs de prélèvement et décidé de renforcer le maillage territorial du Réseau Français du Sang Placentaire (RFSP), pour assurer l'assise des banques publiques et leur monopole du don de sang placentaire sur le territoire français, dans le cadre d'un don altruiste, anonyme et gratuit à visée allogénique.

Au niveau des aspects financiers, le modèle américain, dans lequel co-existe un système privé et un système public, s'oppose au modèle français, dans lequel toutes les banques sont publiques et soumises à l'autorité d'une seule organisation (RFSP). Dans le modèle français, les prix sont définis par le registre FGM et sont les mêmes pour l'ensemble des banques, tandis que dans le modèle américain, les coûts sont extrêmement variables, avec dans le cas des banques privées des coûts qui incombent directement aux donneurs (*Tableau 7*).

Tableau 7 : Coûts de la conservation du sang placentaire dans des banques privées américaines en 2003 (*Rapport J. Gunning, 2003*)

Banques	Inscription	Traitement	Conservation forfaitaire		Conservation au-delà du forfait
			Coût	Durée	
<i>Birth Cells</i>	125 €	390 €	1030 €	21 ans	85 €
<i>Cord Blood Registry</i>	255 €	860 €	1215 €	18 ans	85 €
<i>California Cryobank</i>	130 €	465 €	1455 €	20 ans	75 €
<i>Cryobanks International</i>	*	600 €	*	*	85 €
<i>ViaCord</i>	*	1335 €	1635 €	20 ans	85 €

* Données non communiquées

2.3. Le cadre du don de sang placentaire en France

2.3.1. Les aspects juridiques

2.3.1.1. Le statut du sang placentaire

En France, jusqu'à la nouvelle loi de bioéthique parue en juillet 2011, le sang placentaire ne faisait pas l'objet d'un cadre législatif particulier. Son statut juridique demeurait celui d'un déchet opératoire, ce qui était susceptible d'engendrer de multiples interprétations et dérives. Son recueil à des fins allogéniques était régi par la triple tutelle de l'ABM, de l'EFS et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Deux situations pouvaient être envisagées. D'une part, l'assimilation des USP à du sang les aurait placé sous la tutelle exclusive de l'EFS avec l'application des contraintes du don de sang et de son prélèvement ; d'autre part l'assimilation des USP à un don de moelle osseuse les aurait placé sous le contrôle exclusif de l'ABM avec l'application des contraintes scientifiques et éthiques du don d'organes. La Directive européenne 2004/23/CE de 2004 mentionne spécifiquement les CSH du sang placentaire, le sang placentaire étant alors considéré comme un tissu humain. Les CSH sont des cellules sanguines, qui ne sont pas considérées comme des CSE, ce qui du point de vue de l'éthique médicale et de la réglementation leur confère un statut plus ouvert que s'il s'agissait de cellules de l'embryon lui-même. En 2011, à l'occasion de la révision des lois de bioéthique, les députés et sénateurs ont instauré un statut juridique pour le sang placentaire, en déclarant obligatoire le consentement écrit de la mère (*Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique*). Le sang placentaire n'est donc plus un déchet opératoire, mais il entre désormais dans le régime statutaire des tissus et des cellules d'origine humaine. La loi précise également le cadre de l'utilisation du sang placentaire et des annexes embryonnaires dans l'Article 1241-1. Le prélèvement de CSH du sang placentaire, ainsi que des cellules issues du cordon et du placenta ne peut être effectué qu'à des fins scientifiques ou thérapeutiques, en vue d'un don anonyme et gratuit, après consentement écrit de la mère, révoquant à tout moment. L'utilisation autologue ou intra-familiale (au sein de la fratrie

uniquement) ne peut être envisagée que par dérogation, en cas de « *nécessité thérapeutique avérée et dûment justifiée lors du prélèvement* », ce qui limite les possibilités d'existence des banques commerciales.

2.3.1.2. Le principe d'autorisation

Le prélèvement de sang placentaire est un acte réglementé, contrôlé et qui doit se conformer aux standards internationaux adoptés par les professionnels de santé. Les établissements de collecte et de conservation doivent recevoir une autorisation préalable. Ce cadre strict, imposé au don de sang placentaire, garantit la conservation d'USP de bonne qualité, dans le but de sécuriser et d'optimiser les greffes de CSH en France et dans le monde. L'article L.1243-2 du Code de la Santé Publique prévoit : « *Peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'ABM, par l'AFSSAPS* ». A ce jour, les banques privées proposant la conservation et l'exportation de sang placentaire à usage exclusivement autologue ne sont pas autorisées en France. La demande d'autorisation pour prélever des cellules à des fins thérapeutiques est régie par l'Arrêté du 14 septembre 2009. La demande doit être adressée par l'établissement ou l'EFS au directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS). En cas d'infraction, l'article L. 1272-5 du Code de la santé publique prévoit : « *Comme il est dit à l'article 511-7 du code pénal : " Le fait de procéder à des prélèvements d'organes ou des greffes d'organes, à des prélèvements de tissus ou de cellules, à des greffes cellulaires, à la conservation ou à la transformation de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire dans un établissement n'ayant pas obtenu l'autorisation prévue par les articles L. 1233-1, L. 1234-2, L. 1242-1, L. 1243-2 ou L. 1243-6 du code de la santé publique, ou après le retrait ou la suspension de cette autorisation, est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 30000 € d'amende. "* »

2.3.1.3. Les activités d'importation et d'exportation

L'article L.1245-5 du Code de la Santé Publique indique : « *Seuls peuvent exercer l'activité d'importation et d'exportation à des fins thérapeutiques des tissus, de leurs dérivés, des cellules issus du corps humain, quel que soit leur niveau de préparation, et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements ou les organismes autorisés par l'AFSSAPS en application de l'article L. 1243-2 et qui obtiennent pour cette activité une autorisation spécifique. Cette autorisation est délivrée par l'AFSSAPS après avis de l'ABM.*». En cas d'infraction, l'article L.1272-8 du Code de la Santé Publique prévoit : « *Comme il est dit à l'article 511-8-2 du code pénal : " Le fait d'importer ou d'exporter des organes, tissus, cellules et produits cellulaires à finalité thérapeutique, en violation des dispositions prises pour l'application des articles L. 1235-1 et L. 1245-5 du code de la santé publique, est puni de 5 ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende. "* »

2.3.1.4. Les modalités d'application des peines et les peines complémentaires

Dans le cas de personnes physiques reconnues coupables d'une des infractions préalablement définies, l'article L.1274-1 du Code de la Santé Publique prévoit : « *Les personnes physiques coupables des infractions ... encourrent également la peine complémentaire d'interdiction, pour une durée de 10 ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.* ».

Dans le cas de personnes morales, le taux maximum de l'amende applicable est égal au quintuple de celui prévu pour les personnes physiques. Des peines complémentaires sont également encourues, telles que la dissolution, l'interdiction d'exercer l'activité professionnelle à l'occasion de l'exercice de laquelle l'infraction a été commise, ou encore la fermeture d'un établissement (Article L.1274-2 du Code de la Santé Publique).

Article 511-8 : « *Le fait de procéder à la distribution ou à la cession d'organes, de tissus, de produits cellulaires à finalité thérapeutique ou de produits humains en vue d'un don sans qu'aient été respectées les règles de sécurité sanitaire exigées en application des dispositions de l'article L. 1211-6 du Code de la Santé Publique est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 30 000 € d'amende* ».

Article 511-8-1 : « *Le fait de procéder à la distribution ou à la cession en vue d'un usage thérapeutique de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire en violation des dispositions de l'article L. 1243-5 du Code de la Santé Publique est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 30 000 € d'amende* ».

Article 511-8-2 : « *Le fait d'importer ou d'exporter des organes, tissus, cellules et produits cellulaires à finalité thérapeutique, en violation des dispositions prises pour l'application des articles L. 1235-1 et L. 1245-5 du Code de la Santé Publique, est puni de 5 ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende* ».

2.3.2. Les aspects éthiques

A l'image du don de sang, de plaquettes, de moelle osseuse, le don de sang placentaire en France est un acte libre, volontaire, anonyme, gratuit et altruiste, comme le proclame la loi de bioéthique de 2004 (Loi n°2004-800 du 6 août 2004) et comme le confirme la loi de bioéthique de 2011 (Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011). Le don est répertorié après validation du greffon dans un registre international, le registre FGM, contrôlé par l'ABM.

Toutes les informations contenues dans ce registre sont anonymes, le don n'étant caractérisé que par un numéro. La procédure d'anonymat a pour contrepartie l'impossibilité de faire savoir quand le don sera utilisé, pour quel patient et avec quel résultat. Cependant, en France, la correspondance entre l'identité de l'enfant-donneur et son USP congelée est assurée par une traçabilité. La banque de sang placentaire conserve à vie la correspondance entre le numéro de l'USP enregistrée sur le registre et l'identité de l'enfant-donneur. Cette traçabilité présente

l'avantage de pouvoir recourir éventuellement à l'utilisation de l'USP pour l'enfant-donneur, si dans un avenir plus ou moins proche, une telle utilisation s'avérait utile, à condition que le don n'ait pas été cédé auparavant.

Le don est altruiste et gratuit, destiné au traitement de tout patient qui le nécessiterait, en privilégiant la meilleure compatibilité tissulaire entre le donneur et le receveur. Aucune indemnité n'est possible pour le donneur, mais il n'y a en contrepartie aucun frais à supporter pour le donneur.

D'autres aspects éthiques sont évoqués, tel que la propriété du sang placentaire. Certains spécialistes soulèvent que le sang placentaire est en réalité la propriété de l'enfant-donneur, alors que le consentement donné est celui de la mère. Cette substitution de la mère à l'enfant pour autoriser le prélèvement ne semble pas éthiquement opposable au moment de l'accouchement, mais que se passe-t-il après 18 ans de conservation, lorsque l'enfant est devenu majeur ? Ne peut-il pas à cette date, choisir de donner librement son consentement sur le devenir de son sang placentaire, si celui-ci n'a pas encore été cédé ?

La révision des lois de bioéthique en France en 2010 a ouvert le débat sur la légitimité et la légalisation des banques commerciales, ainsi que sur l'utilisation autologue du sang placentaire. Le rapport du député J. Leonetti sur la révision de la loi de bioéthique en 2010 recommande le soutien du don de sang placentaire, notamment par un triplement du budget annuel de l'ABM à court terme, dans le cadre du Plan Cancer national (*Assemblée Nationale, Rapport d'information n°2235, 2010*). Dans l'article 44 de la loi de bioéthique de 2011, le Parlement demande au gouvernement de lui remettre rapidement un rapport sur les moyens (notamment publics) de financement et de promotion de la recherche française sur les CS et les CSH issues des USP (*Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011*). Ce rapport doit notamment évaluer l'état d'avancement des recherches sur l'embryon et les CSE, en comparaison avec les recherches menées sur les CS adultes, les cellules pluripotentes adultes, les CS du sang placentaire, ainsi que les cellules issues du cordon et du placenta.

2.4.Le cas des banques commerciales

2.4.1. Le statut des banques commerciales

Les banques commerciales proposent aux familles de conserver le sang placentaire de leur enfant en vue d'une utilisation intra-familiale ou autologue contre rémunération. Les premières banques commerciales ont été créées il y a une dizaine d'années aux Etats-Unis (*CryoCell, Viacord, Cord Blood Registry*). Certaines d'entre elles ont créé des filiales dans d'autres pays (notamment Mexique, Venezuela, Pologne, Nouvelle-Zélande, Corée du Sud). Depuis 2005, un nouveau modèle de banque s'est développé, des banques commerciales mixtes, qui sont apparues par exemple au Royaume Uni, en Espagne et en Belgique. Ces

banques conservent dans un but lucratif les USP à des fins autologues ou intra-familiales, mais les autorités de santé peuvent à tout moment les réquisitionner en vue d'une greffe allogénique. Les parents sont alors remboursés des sommes qu'ils ont versées à la banque commerciale. En Espagne et au Royaume-Uni, le bilan du modèle mixte est un échec. En Espagne, depuis 2006, la possibilité d'une conservation dans une banque commerciale avec un droit de réquisition des autorités publiques et une conservation à l'étranger à des fins exclusivement dirigées, n'a permis aucune conservation allogénique (*Real Decreto 1301/2006*). Quant au modèle britannique, qui propose depuis 2005 de conserver 20 % du greffon à usage autologue contre paiement de 1600 € et 80 % à usage allogénique, seulement un dixième des prévisions de stockage ont été réalisées, offrant ainsi un avantage négligeable pour la santé publique britannique (Meijer *et al.* 2009).

Très peu de pays ont statué sur l'existence des banques commerciales. En 2008, les banques privées et publiques co-existent dans quelques pays (Allemagne, Canada, Danemark, Etats-Unis, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni). En Espagne, un décret royal relatif à l'utilisation de tissus humains impose le respect du caractère non lucratif des banques de sang placentaire, ce qui limite la possibilité d'établissement d'une banque commerciale. Depuis la fin des années 2000, certains pays comme l'Italie (*Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Anno 150°, N°303, 31 décembre 2009*), le Luxembourg (*Mémorial Journal Officiel du Grand Duché du Luxembourg, N° 150, Loi du 1^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines, Art. 12, 20 août 2007*) ou la Belgique (*Moniteur Belge, Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, Art. 7.1, p 68777, 30 décembre 2008*) ont interdit les activités des banques commerciales sur leur territoire. Aux Etats-Unis, l'ensemble des banques de sang placentaire, privées et/ou publiques, doit être accrédité auprès de la FDA et fournir des données relatives à la sécurité et à l'efficacité de leurs procédures. De plus, le Sénat Américain a lancé en septembre 2010 une commission d'enquête sur les pratiques des banques commerciales aux Etats-Unis.

En France, sur le plan réglementaire, aucune banque commerciale de sang placentaire n'est autorisée, de même qu'il n'existe à ce jour aucun établissement autorisé à exporter des USP en vue d'un usage autologue. Cependant, certaines banques commerciales étrangères proposent leurs services à des parents dans des maternités françaises, par exemple la banque *CryoSave* (*Figure 8*). Dans ce contexte, le transport du sang placentaire prélevé doit être assuré par les parents ; or, cette pratique est illégale en France et punie par le code pénal (*Article 511-8 du code pénal*). Ainsi des USP sont exportées vers des banques commerciales en Allemagne, en Suisse et au Royaume-Uni (Katz et Mills 2010). Une recommandation aux personnels de santé a d'ailleurs été diffusée pour les informer de l'illégalité de cette pratique et des peines qu'ils encourent en cas d'infraction (*Figure 9*). Les parents sont également informés du cadre illégal de cette pratique lors de l'information dispensée par les sages-femmes sur le don de sang placentaire dans le cadre des banques allogéniques.

Figure 8 : Informations sur la banque commerciale *CryoSave* (D'après le site internet de la banque - www.cryo-save.com- consulté en mai 2011)

CryoSave, fondée en 2000 aux Pays-Bas, est la banque privée de CS de sang placentaire leader sur le marché européen, avec plus de 130 000 USP stockées à partir de 220000 dons. Elle estime que chaque année près de 4000 familles françaises font appel à leurs services et leur confient le sang placentaire de leur enfant. Cette banque est accréditée par le ministère néerlandais de la santé, en tant qu'établissement de tissus avec licence pour réception après obtention, conditionnement, transformation, stockage et distribution des CS du sang placentaire et du cordon ombilical. Les services de conservation de *CryoSave* sont disponibles dans 38 pays en Europe, Asie et Afrique.

CryoSave concentre ses activités uniquement sur la collecte et la conservation des CSH du sang placentaire et des tissus ombilicaux, sans s'intéresser à la conservation ou l'expansion des CSE. Dans le cadre de l'offre appelée *CryoCordPlus*, les frais totaux de conservation sont de 2295 € pour la collecte, le transport, la préparation du sang placentaire et du cordon ombilical et 20 ans de conservation. Ces frais sont découpés en :

/ Frais d'inscription de 210 € à verser lors de l'inscription, que la conservation des CSH réussisse ou non.

/ Frais de service de 2085 € facturés après la naissance et la conservation des CSH réussie. Le montant total des frais comprend les frais administratifs, le kit de collecte, le transport, le traitement, les tests, la cryoconservation pendant une période initiale de vingt ans, sans frais annuels. *CryoSave* n'est pas responsable des frais liés au prélèvement, ni des frais d'envoi du don au laboratoire. Après 20 ans, les frais de reconduction de la conservation seront au prix du marché en vigueur (estimation actuelle des frais de conservation annuel autour de 40 €). Les clients ayant déjà conservé les CSH d'un enfant avec *CryoSave* bénéficient d'une remise de 150 € sur les frais de service, s'ils font de nouveau appel à *CryoSave* pour un nouvel enfant. S'il s'agit de jumeaux, les clients bénéficient d'une remise de 50 % sur les frais de service pour le deuxième jumeau.

/ Frais supplémentaires facturés si des tests supplémentaires sont requis. Par exemple, en cas de résultats anormaux des tests de laboratoire ou si des tests de laboratoire sont demandés par les autorités locales ou internationales (tests sanguins maternels requis).

Un kit de prélèvement est envoyé à la maternité pour recueillir le cordon ombilical. Le kit est ensuite envoyé par un transporteur spécial au laboratoire belge de traitement et de conservation, où il est rapidement traité et cryogénisé selon un procédé spécifique breveté. La banque décrit ce procédé comme un moyen unique de collecter le cordon et de le conserver dans un système à basse température, qui permet de le décongeler à tout moment et d'extraire non seulement les CSM, mais aussi de toujours rendre disponible toutes les autres cellules progénitrices qui pourraient être utilisées pour des thérapies, ou pour d'éventuels diagnostics médicaux. *CryoSave* garantit le respect des normes de qualité les plus élevées en termes de transport, de préparation et de sécurité pour la conservation du sang placentaire et du cordon ombilical.

Une des offres de *CryoSave* appelée 'Modèle Familial Solidaire' propose aux familles de payer une prestation de service permettant une conservation familiale des échantillons de sang placentaire tout en acceptant que soit réalisé sur ces échantillons un prélèvement pour un typage HLA, afin de déterminer la compatibilité entre les cellules du donneur et celles du receveur potentiel. Pour chaque échantillon, les résultats du typage HLA sont placés sur un registre international de donneurs pour un traitement allogénique. Si un receveur, ne faisant pas partie de la cellule familiale biologique, a un typage HLA compatible à celui du sang placentaire conservé, cet échantillon pourra faire l'objet d'un don anonyme et gratuit, après confirmation écrite du consentement éclairé des parents, qui seraient alors remboursés des frais engagés pour sa conservation. De plus, dans ce modèle, *CryoSave* propose également de congeler un fragment de cordon ombilical, afin de conserver les CSM à fort potentiel pour la médecine régénérative.

CryoSave propose également le programme de 'Don Familial gratuit', conçu spécifiquement pour conserver les CSH des USP afin de traiter un membre de la famille, diagnostiqué comme souffrant d'une maladie qui est actuellement traitable avec des CSH du sang placentaire sur accord et confirmation d'un médecin. Si

l'éligibilité est confirmée, *CryoSave* prend en charge le kit de collecte, le traitement et la conservation des CSH jusqu'à leur utilisation, sans frais pour la famille.

CryoSave est membre de la fondation ITERA (*International Tissue Engineering Research Association*) *Life-Sciences Forum*, un forum international de scientifiques spécialisés dans les CS, l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative. Leur symposium annuel est dédié aux dernières avancées de la recherche sur les CS. Dans le cadre d'un partenariat avec 5 universités européennes et l'Institut Fraunhofer d'Ingénierie Biomédicale, *CryoSave* a été retenue en 2007 pour conduire un projet de recherche fondamental (CRYSTAL (*CRYo banking of Stem cells for human Therapeutic AppLication*)) dans le domaine des techniques de cryo-conservation des CS financé par le programme cadre de recherche et développement de l'Union Européenne.

Figure 9 : Mise en garde des professionnels de santé relative aux activités de la banque *CryoSave* par le Conseil Départemental des Yvelines (*Lettre de Janvier 2010*)

Le 22 janvier 2010

Chers confrères,
Le Conseil National de l'Ordre nous a informés des démarches effectuées auprès des gynécologues accoucheurs par la Société CRYO-SAVE spécialisée dans l'isolement et la préservation des cellules souches fœtales prélevées dans le sang du cordon à des fins autologues.
Il nous signale que l'activité de cette société CRYO-SAVE est illégale sur le territoire français.
Les médecins qui accepteraient, a fortiori contre rémunération, de participer aux activités d'une telle société, en distribuant des dépliants ou en effectuant des prélèvements, s'exposeraient aux sanctions prévues à l'article 511-8-2 du Code Pénal (5 ans d'emprisonnement et 75000 € d'amende).
Je souhaitais donc porter cette information à votre connaissance.
Restant à votre disposition, je vous prie d'agréer, chers confrères, l'expression de mes sentiments confraternels les meilleurs.

Docteur Frédéric PRUDHOMME
Président du Conseil Départemental des Yvelines

2.4.2. La position de la communauté médicale et scientifique vis-à-vis des banques commerciales

De nombreuses sociétés savantes et structures gouvernementales ont exprimé leur désaccord quant à l'existence et aux pratiques des banques commerciales, en se focalisant sur un certain nombre de points critiques et de dérives possibles.

Les banques commerciales basent leurs activités sur l'utilisation autologue du sang placentaire. Or à ce jour, aucun fondement scientifique ou clinique ne permet d'envisager, à plus ou moins long terme, l'intérêt d'une utilisation autologue du sang placentaire. Par ailleurs, si un usage thérapeutique autologue du sang placentaire était mis en évidence, aucun argument ne permet d'indiquer que l'utilisation autologue serait préférable à l'utilisation allogénique (*GEE Avis n°19 2004, SFGMTC 2009, ABM 2010*).

Les banques commerciales sont des organismes privés, qui échappent plus ou moins au contrôle des instances gouvernementales, en fonction du cadre réglementaire en vigueur dans chaque pays. Il est essentiel d'assurer le caractère non lucratif des banques de sang placentaire à l'échelle internationale (*Académie Nationale de Médecine Rapport n°114 2002, GEE Avis*

n°19 2004, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006, WMDA 2006, SFGMTC 2009).

Le sang placentaire représente un important enjeu de santé publique. Il est donc fondamental de garantir et de pérenniser les caractéristiques d'altruisme, de bénévolat et de gratuité, qui définissent le don de sang placentaire, dans le cadre des banques à visée allogénique ou de recherche (*CCNE Avis n°74 2002, WMDA 2006*).

L'importance de réaliser un maximum de prélèvements peut amener à négliger les gestes liés à l'accouchement, ce qui entraîne des risques pour la mère et pour l'enfant. De même, la formation des équipes médicales est moins encadrée que dans le cas des banques publiques, d'autant plus que les banques privées travaillent souvent avec un réseau décentralisé de maternités (*CCNE Avis n°74 2002, GEE Avis n°19 2004*). Ainsi, les équipes médicales des maternités associées perdent une partie de leur indépendance de fonctionnement, pour concentrer leurs activités sur le don de sang placentaire, au détriment de la prise en charge de l'accouchement et du *post-partum* (*Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique Avis n°11 1999*).

Les critères de conformité, de validation des USP dans les banques commerciales demeurent opaques, uniquement déclaratifs et ne correspondent pas obligatoirement aux critères définis par les organismes nationaux et internationaux d'accréditation des banques publiques. Il en résulte des problèmes de qualité des USP stockées dans ces banques, notamment au niveau de la dose cellulaire et de la contamination biologique. Seulement un tiers des dons serait réellement valide pour une utilisation thérapeutique ultérieure (*Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique Avis n°11 1999*).

La communication et les informations délivrées par les banques commerciales ne sont pas toujours en accord avec les principes éthiques qui régissent le don du sang placentaire dans les banques publiques. Par exemple, lorsque l'USP n'est pas utilisable (non conforme), les banques commerciales n'informent pas systématiquement les parents, qui ne sont ainsi pas remboursés des frais de conservation. De même, les banques commerciales axent leur publicité sur l'utilisation autologue des USP, notamment en qualifiant la conservation du sang placentaire de leur enfant « d'assurance biologique » (Annas 1999). Les parents reçoivent des informations exagérées voire erronées, qui ne sont la plupart du temps pas soumises à un contrôle des autorités (*Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique Avis n°11 1999, Académie Nationale de Médecine Rapport n°114 2002, CCNE Avis n°74 2002, GEE Avis n°19 2004, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006*). La notion « d'assurance biologique » peut engendrer un sentiment de culpabilité des parents, qui n'auraient pas les moyens financiers de conserver le sang placentaire de leur enfant dans une banque commerciale.

Les banques commerciales sont fondées sur le versement par les parents d'une somme d'argent pour conserver le sang placentaire de leur enfant. Cette pratique entraîne la perte du principe de solidarité et d'altruisme, avec l'apparition d'une discrimination par l'argent. Les dons conservés dans les banques commerciales ne sont dès lors plus disponibles pour les greffes allogéniques (*CCNE Avis n°74 2002*). De plus, les activités des banques commerciales

peuvent faire chuter les dons pour les banques publiques (*Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique Avis n°11 1999*).

Les banques commerciales, en tant que sociétés privées, peuvent faire faillite ou cesser leurs activités. En cas d'échec commercial, elles n'apportent le plus souvent aucune garantie de protection des USP stockées (*GEE Avis n°19 2004*), hormis certaines banques qui proposent aux parents une assurance complémentaire payante à cet effet.

2.5. De la nécessité d'une harmonisation mondiale du don de sang placentaire ?

Actuellement, il n'existe pas une organisation unique qui régit, à l'échelle internationale, le don de sang placentaire au niveau de sa collecte, de sa conservation et de sa distribution. Au sein de chaque pays ou de chaque groupe de pays, un certain nombre d'organisations et de structures coordonnent le don de sang placentaire. Beaucoup d'organisations et de registres étaient à la base des structures qui géraient le don de CSH et qui ont étendu leur champ de compétences aux USP.

A travers le monde et même au niveau de chaque pays, le statut des banques, ainsi que le fonctionnement du don de sang placentaire, présentent des différences fondamentales. Tout d'abord, les banques de sang placentaire n'ont pas toutes les mêmes statuts juridiques, les mêmes accréditations, les mêmes procédures de qualité. Ainsi, co-existent des banques publiques, des banques privées et des banques mixtes. Par ailleurs, les accréditations sont le plus souvent facultatives pour les banques, elles sont basées sur la volonté propre de chaque banque d'intégrer un registre ou de céder des USP à un pays. Par exemple, aux Etats-Unis, l'accréditation des banques à la FDA reste volontaire, tandis qu'en France, l'autorisation de l'ARS est obligatoire pour chaque banque. En revanche, prochainement, l'accréditation FACT sera obligatoire pour chaque banque qui souhaite céder des USP aux Etats-Unis. Les accréditations les plus fréquentes dans le monde sont la FACT, l'AABB et l'*International Standardisation for Organisation (ISO) 9002*, suivies de JACIE en Europe et *AsiaCord* en Asie. Enfin, au niveau des aspects pratiques liés au don de sang placentaire, des différences essentielles sont mises en évidence entre les banques de sang placentaire au niveau international :

- ♣ La collecte du sang maternel au moment de l'accouchement, qui est un indicateur essentiel du risque infectieux, de même que la quarantaine de sécurisation biologique, ne sont pas pratiquées dans certaines banques.
- ♣ La formation des équipes médicales est très variable selon les pays, de même que la structure des réseaux de banques et de maternités. Ainsi, les banques privées fonctionnent avec un réseau de maternités décentralisé, tandis qu'en France, il existe un réseau unique de banques et de maternités, le RFSP, géré à l'échelon national par l'ABM.

- ♣ La procédure de recueil du consentement de la mère est variable, parfois il n'est pas recueilli, parfois il est recueilli seulement oralement, alors que la pratique la plus courante est un consentement écrit. De même, l'utilisation des dons à des fins de recherche, en cas de non-conformité du don, n'est pas toujours présentée à la mère.
- ♣ Les moyens de communication et d'information sont divers et variés. Certaines banques utilisent la radio et la télévision, même si les moyens de communication les plus couramment utilisés sont les sites internet, les journaux et les magazines. L'information n'est pas toujours contrôlée par des organismes de tutelle au sein de chaque pays.
- ♣ Les coûts générés par le don de sang placentaire sont très variables. Si les coûts initiaux de mise en place des banques sont relativement similaires, la prise en charge des coûts de fonctionnement des banques reste très disparate. Les banques privées facturent ces frais à leurs clients, tandis que les banques publiques sont plus ou moins soutenues financièrement par les organisations gouvernementales et les organismes d'assurance maladie de chaque pays. Se posent des problèmes de prise en charge des coûts : dans les banques privées lorsque les clients s'avèrent incapables de payer les frais de conservation des USP, dans les banques publiques lorsque l'autonomie financière ne peut être atteinte faute de dons suffisants. Les coûts liés aux analyses et aux contrôles des USP, ainsi que les coûts de transport sont très variables selon les cas.

Le constat de ces nombreuses différences sur la gestion du sang placentaire dans le monde, parallèlement au fait que les USP circulent à travers le monde pour les greffes, amène à considérer l'importance d'une harmonisation mondiale du don de sang placentaire. Tout d'abord, l'harmonisation à l'échelle mondiale du don de sang placentaire peut permettre d'augmenter la diversité des dons, ce qui représente un avantage crucial dans le cas des types HLA rares et des minorités ethniques. Il est en effet nécessaire de disposer d'une grande diversité de cellules présentant des types génétiques et HLA différents, afin de pouvoir recruter un donneur compatible pour toute personne nécessitant une greffe. La probabilité de trouver un donneur compatible est nettement inférieure dans le cas de certaines populations ethniques. Il est par exemple beaucoup plus facile de trouver un donneur compatible pour un patient d'origine caucasienne que pour un patient d'origine africaine, étant donné que la plupart des banques sont établies dans des pays occidentaux, et que les donneurs sont plus fréquemment recrutés au sein de la population caucasienne. Des réseaux de banques et de registres ont été mis en place à l'échelon mondial pour permettre le partage et l'échange d'échantillons. Une telle coopération entre les banques est nécessaire pour disposer d'un choix de donneurs aussi large que possible. D'une manière plus générale, la mondialisation du don de sang placentaire a pour finalité de garantir un fonctionnement optimal du don de sang placentaire en tant qu'enjeu de santé publique international et pas seulement national, en uniformisant un certain nombre de points-clés :

- ♣ Les standards de qualité ;
- ♣ Les critères de conformité, de validation et de sélection ;
- ♣ Les procédures (consentement de la mère, information des parents, prélèvement du sang placentaire, techniques de préparation et de conservation des USP, cession et distribution des USP) ;
- ♣ Le statut juridique et le mode de fonctionnement ;
- ♣ Les coûts.

L'harmonisation mondiale du don de sang placentaire est un objectif louable, mais difficile à envisager dans la situation actuelle. En effet, le don de sang placentaire est un sujet par définition pluridisciplinaire (éthique, politique, médical, scientifique, économique). Les attentes et les contraintes spécifiques de chaque discipline limitent les possibilités d'uniformiser le don de sang placentaire à grande échelle. Par exemple, les contraintes éthiques sont extrêmement variables d'un pays à l'autre. D'autre part, le don de sang placentaire à l'échelle mondiale implique de nombreux acteurs, aussi bien publiques que privés, dans de nombreux pays. Une première avancée vers une harmonisation mondiale consiste en une harmonisation à l'échelle d'un groupe de pays, à l'image des projets institués au niveau de l'Asie (*AsiaCord*) ou de l'Union Européenne. Ainsi en 2007, l'Union Européenne a lancé une étude sur la greffe de CSH en Europe, dénommée POSEIDON pour *'Promoting Optimisation, Safety, Experience sharing and quality Implementation for Donation Organisation and Networking in Unrelated Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe'* (www.poseidon-hsct.eu) pour harmoniser les réseaux européens et coordonner les décisions nationales entre les pays européens.

3. Les enjeux actuels du don de sang placentaire en France

3.1. La stratégie de collecte du sang placentaire

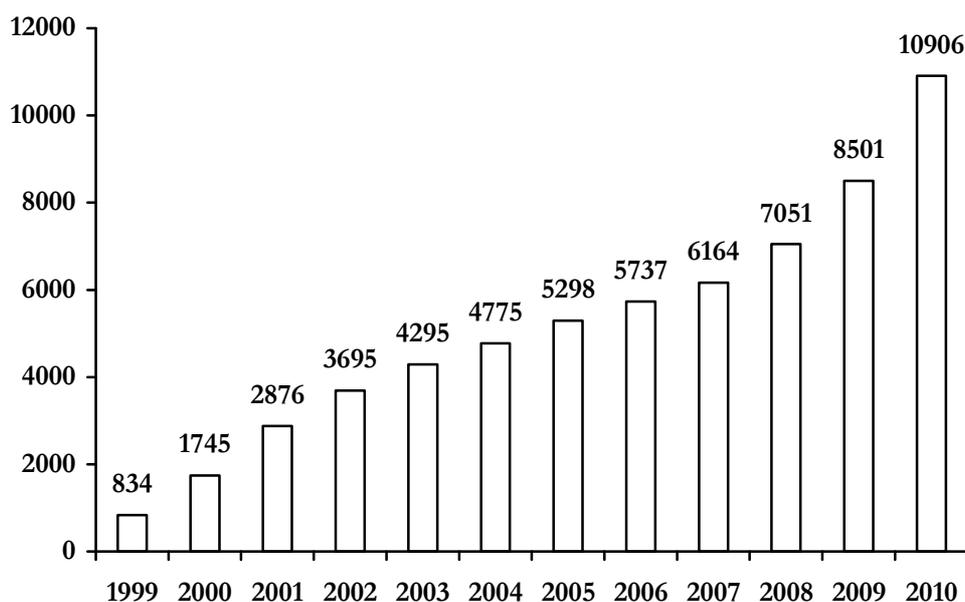
3.1.1. Les indicateurs du sang placentaire

Un certain nombre de données chiffrées concernant le don de sang placentaire ont été regroupées, afin d'illustrer la position de la France au niveau du don de sang placentaire (*Katz et Mills 2010, sites internet de l'ABM et de l'EFS 2011*). La France se situe en 2010 au 17^{ème} rang mondial des USP stockées pour 10000 habitants (16^{ème} rang mondial en 2005 avec 0,7 USP/habitant), derrière la République Tchèque ou la Suisse. Les stocks français représentent seulement 1,6 % du stock mondial d'USP. Depuis la première greffe d'USP en 1988, environ 20000 greffes d'USP ont été réalisées dans le monde à fin 2010. Les greffes d'USP sont de plus en plus fréquentes, aussi bien en France que dans le reste du monde. Ainsi, en France, le nombre de greffes d'USP a été quadruplé entre 2003 et 2008 en France (*ABM, 2009*) (+ 58 % par an entre 2003 et 2008), faisant de la France le premier pays européen en nombre de greffes d'USP en 2010 (*EFS Rennes*). En 2010, 223 USP ont été cédées en France et 51 à l'étranger (*Rapport annuel ABM, 2010*). Dans le monde, la France est en 2010 le 4^{ème} pays à fournir des USP pour les registres internationaux, après le Mexique, le Japon et les USA, et au 2^{ème} rang pour le ratio USP cédées/USP stockées. Dès 2008, la France était le 2^{ème} exportateur mondial d'USP (*ABM, 2009*).

3.1.2. La politique de collecte et de conservation

Les objectifs de collecte et les capacités de conservation du sang placentaire sont fixés par l'ABM, en fonction des besoins en USP. En 2008, les scientifiques estimaient ces besoins à 50000 USP, ce qui est très éloigné du nombre d'USP stockées au 31 décembre 2010 (10906 USP, *Rapport annuel ABM, 2010*). La *Figure 10* représente l'évolution des stocks d'USP en France depuis 1999. Ainsi, l'ABM avait initialement fixé un objectif de 5000 USP stockées, chiffre qui a été atteint, puis dépassé, en 2005. L'ABM a ensuite revu ses objectifs, en collaboration avec les professionnels de santé impliqués dans le don de sang placentaire, en fixant un objectif de 9000 USP pour avril 2010, objectif atteint puisque les stocks s'élevaient à 10000 USP fin novembre 2010. A moyen terme, l'ABM a fixé un objectif de 30000 USP en 2013, puis de 50000 en 2020. Ce stock d'USP, à condition qu'il soit atteint, ne suffira tout de même pas à couvrir les besoins actuels en greffons, sachant que ces besoins risquent encore d'augmenter dans les prochaines années. En effet, au cours de la dernière décennie les indications thérapeutiques des greffes d'USP n'ont cessé d'augmenter et les recherches actuelles sur les nouvelles potentialités thérapeutiques de ces prélèvements pourraient donner lieu à une augmentation de leur utilisation. Actuellement en France, un patient est greffé chaque jour avec une USP (*Fondation Générale de Santé (FGS), novembre 2010*).

Figure 10 : Evolution du stock national d'USP dans le RFSP (*Données ABM, 2010*)



L'insuffisance récurrente de greffons français contraint les établissements de santé à importer des USP de l'étranger pour satisfaire les besoins en greffons sur le territoire national. Ainsi, parallèlement aux objectifs de stockage, l'ABM est dans l'obligation de fixer des objectifs d'importations, dans le but de minimiser au maximum ce taux d'importation. Ainsi en 2005, l'objectif d'importations d'USP était de 20 %, alors qu'en pratique, selon les années, les importations oscillent entre 60 et 70 %, avec un taux d'importation de 64 % en 2010.

3.1.3. Vers une autosuffisance française en USP ?

Les données quantitatives mettent en évidence une position assez faible de la France en terme de stocks d'USP (17^{ème} rang mondial en nombre de collecte par habitant), qui peut s'expliquer par deux phénomènes. D'une part, un défaut d'information des femmes enceintes ou un manque d'infrastructure de collecte et de conservation peuvent engendrer une sous-collecte. Le renforcement du RFSP implique l'engagement financier des instances nationales. Ainsi, le plan Cancer a alloué 3 millions d'€ en 2010 et 10 millions d'€ sont prévus en 2011 pour la collecte du sang placentaire. Sur le plan de l'incitation des femmes enceintes au don, des actions de communication et d'information, pertinentes et adaptées, doivent permettre d'atteindre les objectifs de don de sang placentaire fixés par l'ABM. Les sondages et études menées dans divers pays montrent à la fois une sous-information des femmes enceintes, associée à une forte volonté de donner à la suite d'une information adéquate (Danzer *et al.* 2003, *SOGC Directives cliniques N°156 2005*). D'autre part, les critères de qualité en vigueur engendrent la destruction de nombreux prélèvements. En effet, la France est l'un des pays qui imposent les critères de qualité les plus stricts au monde, afin de garantir la réussite de la greffe et d'optimiser le service rendu au patient.

Par ailleurs, les objectifs de collecte et de conservation des USP ont une double finalité : tendre vers l'autosuffisance de la France en termes d'USP ; renforcer la contribution française à l'enrichissement des registres internationaux d'USP, notamment au niveau des types HLA rares. Dans tous les cas, l'autosuffisance totale reste impossible, puisque la recherche de types HLA peu communs contraindra toujours la recherche de greffons dans les registres internationaux et donc le recours à l'importation. La nécessité d'importer des USP présente un double inconvénient :

- ♣ Une moindre maîtrise de la qualité des greffons en provenance de l'étranger, qui ne répondent pas toujours aux exigences de qualité appliquées aux greffons français.
- ♣ Un impact économique important pour l'assurance maladie. En France, le coût de production d'une USP avoisine les 2000 €, tandis que le coût moyen d'une USP importée est estimé autour de 18000 € (jusqu'à 25000 € en moyenne pour un greffon en provenance des Etats-Unis). Le surcoût financier pour l'assurance maladie pouvait ainsi être évalué en 2007 à 3,6 millions d'€. En 2008, avec près de 250 USP importées, le coût global avoisine 5 millions d'€. Ce coût a doublé entre 2006 et 2008 et quintuplé entre 2004 et 2008 (*ABM, Rapport annuel de FGM 2008*). L'objectif d'autosuffisance répond ainsi en partie à une logique économique.

Parallèlement, l'exportation des USP françaises est importante, en relation d'une part avec l'exigence des critères de qualité sur les USP en France (les pays importateurs ont des garanties de qualité lorsqu'ils sélectionnent une USP française), et d'autre part avec les typages génomiques systématiques depuis quelques années, qui permettent une sélection rapide des greffons français, ce qui n'est pas systématiquement le cas dans les autres pays.

Au final, il faut tendre vers une situation optimale, qui permette de recourir à la greffe d'USP pour l'ensemble des patients dont la situation pathologique le requiert, avec un coût qui puisse être assumé par la société. Les deux grands types de moyens envisagés pour répondre à cet objectif sont le renforcement du RFSP et l'incitation des femmes enceintes à donner le sang placentaire de leur enfant.

3.2. Les acteurs du don de sang placentaire

3.2.1. L'Agence de Biomédecine et le registre France Greffe de Moelle

L'ABM est responsable du pilotage du RFSP et de sa stratégie d'extension, mais aussi de la distribution des USP sur l'ensemble du territoire français. Parallèlement, elle définit, en collaboration avec les différents acteurs de santé concernés, les objectifs en terme de stockage des USP en France. Dans ce contexte, l'ABM participe au financement des nouvelles banques de sang placentaire et favorise le développement des réseaux de maternités habilitées autour des banques de sang placentaire. La création d'une convention-cadre entre l'ABM, la FGS et l'EFS s'inscrit dans cette démarche. Dans son *Rapport Annuel 2010*, l'ABM a défini,

conjointement avec les ministères en charge de la Santé et du Budget, 9 orientations stratégiques :

- ♣ « Poursuivre l'amélioration de l'accès à la greffe » ;
- ♣ « Contribuer à l'amélioration des conditions de prise en charge de l'Assistance Médicale à la Procréation, du diagnostic pré-natal et des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales » ;
- ♣ « Développer et assurer la qualité, la sécurité et l'évaluation des activités et des pratiques » ;
- ♣ « Assurer la police sanitaire dans son champ de compétence » ;
- ♣ « Contribuer à la réflexion éthique, à la diffusion et au respect des principes éthiques dans les activités relevant de son champ de compétence » ;
- ♣ « Promouvoir la recherche, dans le respect des principes éthiques, dans les domaines de compétence de l'agence et en particulier dans celui de la recherche sur l'embryon » ;
- ♣ « Assurer l'information des citoyens et des professionnels de santé » ;
- ♣ « Apporter dans son champ de compétence une contribution efficace à l'activité réglementaire et aux politiques de santé publique, ainsi qu'à l'action internationale » ;
- ♣ « Structurer l'ABM au meilleur coût ».

L'ABM est le fournisseur unique d'un certain nombre de documents relatifs au don de sang placentaire, tels que le formulaire de consentement ou la liste des contre-indications médicales au prélèvement. Il est ainsi le garant de l'uniformité des informations et des procédures associées au don de sang placentaire, ce qui assure le respect des contraintes réglementaires françaises. L'ABM fournit également des informations pour les professionnels de santé, sous forme de plaquettes, intitulées « *Le don de sang placentaire : une source irremplaçable de CS pour la greffe allogénique* ». Ces plaquettes, élaborées en collaboration avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF), le Collège National des Sages-Femmes (CNSF) et l'EFS, rassemblent des informations sur l'ensemble des aspects du don de sang placentaire :

1. « *Une source de CSH pour sauver des vies* » ;
2. « *La France pionnière de la greffe de sang placentaire* » ;
3. « *Greffe allogénique de sang placentaire : un mode de traitement en augmentation* » ;
4. « *Conservation de sang placentaire pour un usage autologue : un procédé non validé scientifiquement à ce jour* » ;
5. « *Les maternités constituent la clé de voûte du dispositif de prélèvement* » ;
6. « *RFSP : Etablissements autorisés pour la conservation et maternités associées* » ;
7. « *Parcours du don de sang placentaire* ».

L'ABM abrite également l'organisation FGM (Registre FGM, 1 Avenue du Stade de France, 93212 Saint Denis La Plaine Cedex ; Secrétariat pour les Donneurs, Tél. : 01 55 93 65 34) et son registre, qui permet de trouver un donneur pour les patients qui nécessitent une greffe. Le registre français FGM a été en 2004 le premier registre à obtenir dans le monde l'accréditation WMDA ; cette accréditation a été renouvelée en novembre 2009 pour une durée de 5 ans (*Rapport annuel ABM, 2010*). En 2009, le registre FGM a initié un projet international de mutualisation des USP, réunissant 6 registres internationaux, pour lesquels l'activité de cession et de greffe d'USP constitue un enjeu majeur. La phase pilote de ce projet, EMDIS-Cord (*European Marrow Donor Information System*), doit s'achever à la fin de l'année 2011.

3.2.2. Le Réseau Français du Sang Placentaire, les banques de sang placentaire et les maternités habilitées

Le RFSP a été créé en 1999, par l'ABM, le registre FGM et l'EFS, afin d'adapter le nombre d'USP stockées aux besoins des patients. Il s'inscrit dans une démarche qualité, validée et formalisée à tous les niveaux, depuis l'information de la femme enceinte jusqu'à la distribution des USP, en passant par la conservation du sang placentaire et la validation biologique des USP. Son organisation répond à des procédures communes à l'ensemble des membres du réseau, qui obéissent aux normes internationales en vigueur. Ainsi, le RFSP travaille en collaboration avec le réseau européen *EuroCord*, pour la tenue et les modalités des registres, et avec le réseau international *NetCord*, pour son système d'accréditation et les recherches de donneurs en fonction des typages HLA.

Dans la *Figure 11*, sont listées les banques de sang placentaire opérationnelles en 2011, les banques en cours de création, ainsi que les maternités autorisées à collecter le sang placentaire au sein du RFSP. Les banques de sang placentaire sont situées, soit au sein des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) dans lesquels les greffes d'USP sont réalisées, soit sur des sites de l'EFS, soit dans des Centres de Lutte Contre le Cancer. A la dizaine de banques de sang placentaire existant sur le territoire, vient se rattacher un réseau de maternités publiques ou privées, qui doivent nécessairement avoir reçu une autorisation spécifique de l'ARS pour le prélèvement de cellules à des fins thérapeutiques (*Arrêté du 14 septembre 2009*). Ces maternités sont régulièrement évaluées par les banques publiques auxquelles elles sont rattachées, sur le plan de leurs procédures internes, de la formation des équipes médicales, des locaux et des équipements utilisés. Les maternités sont également tenues de fournir une information adéquate et complète aux femmes enceintes, d'optimiser la qualité et la quantité des prélèvements, de coordonner les moyens humains et techniques et de répondre aux exigences d'accréditation.

Figure 11 : Liste des banques de sang placentaire et des maternités de collecte en France en juin 2011 (*Liste des maternités, actualisée au 6 juin 2011, source ABM*) (*Plus de détails dans l'Annexe A*)

AQUITAINE – LIMOUSIN

Banque : EFS Aquitaine Limousin, Banque de sang placentaire

Maternités : Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Maternité Bel Air, Polyclinique Bordeaux Nord
Clinique Cenon, Polyclinique Bordeaux Rive droite
Clinique Saint Martin (Maternité FGS)
Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan, Hôpital Layné
Clinique du CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren

BRETAGNE – PAYS DE LA LOIRE

Banque : EFS Bretagne, Banque de sang placentaire

Maternités : CHU Hôpital Sud, Service Maternité
Clinique Mutualiste La Sagesse
Centre Hospitalier Privé St Grégoire

FRANCHE-COMTE / BOURGOGNE / ALSACE

Banque : EFS Bourgogne Franche-Comté, Banque de sang placentaire

Maternités : Maternité du CHU de Besançon
Maternité, Polyclinique de Franche-Comté (Mutualité Française)
Maternité du CH de Belfort
Clinique Sainte Marthe (Maternité FGS)
Maternité, Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical

ILE DE FRANCE

Banques : EFS Paris Saint Louis, Groupement Hospitalier Universitaire Nord
EFS Ile de France, Ingénierie et Thérapie Cellulaire, Hôpital H. Mondor

Maternités : CHU Robert Debré
Hôpital Armand Trousseau
Institut Hospitalier Jacques Cartier (Maternité FGS)
Hôpital privé d'Antony (Maternité FGS)
Maternité, Institut Hospitalier Franco-Britannique
Maternité, Hôpital Privé de Seine Saint Denis
Hôpital privé Paul d'Egine (Maternité FGS)
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Clinique Armand Brillard (Maternité FGS)

LANGUEDOC-ROUSSILLON

Banque : CHU Hôpital Saint-Eloi, Coordination de la banque de sang placentaire

Maternités : CHU Arnaud de Villeneuve
Clinique Clémentville
Polyclinique Saint-Roch
CHRU Carêmeau
Polyclinique Kenvale-Kennedy

PROVENCE ALPES COTE D'AZUR

Banque : Institut Paoli Calmette de Marseille

Maternité : Maternité de l'Hôpital de la Conception

RHONE-ALPES

Banques : Annemasse

EFS Rhône-Alpes, Unité mixte de thérapie cellulaire et tissulaire
EFS Rhône-Alpes, Banque de tissus et cellules, Hôpital Édouard Herriot

Maternités : Maternité, Centre Hospitalier de Valence
Hôpital privé Drome Ardèche, Clinique Pasteur (Maternité FGS)
Maternité de l'Hôpital Couple-Enfant
Groupement Hospitalier Est, Hôpital Femme-Mère-Enfant
Hôpital de la Croix-Rousse
Polyclinique de Savoie (Maternité FGS)
Centre Hospitalier Saint Joseph-Saint Luc
Clinique Belledonne
Centre Hospitalier Intercommunal Annemasse-Bonneville

3.2.3. L'Établissement Français du Sang

Placé sous la tutelle du Ministère de la Santé, l'EFS, créé le 1^{er} janvier 2000, détient le monopole de la collecte, de la préparation, de la qualification et de la distribution des Produits Sanguins Labiles (PSL) (globules rouges, plaquettes, plasma). Les principales missions de l'EFS consistent à assurer la sécurité transfusionnelle et l'autosuffisance en produits sanguins sur l'ensemble du territoire français.

Sans subvention de l'état, le fonctionnement de l'EFS est basé sur le don bénévole et gratuit des donneurs et la vente des PSL aux établissements de santé, aussi bien publics que privés. L'EFS se compose d'un siège national situé en Seine Saint Denis et de 17 établissements régionaux, 14 en métropole (Alpes-Méditerranée, Alsace, Aquitaine-Limousin, Auvergne-Loire, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Centre-Atlantique, Ile-de-France, Lorraine-Champagne, Nord-de-France, Normandie, Pays-de-la-Loire, Pyrénées-Méditerranée et Rhône-Alpes) et 3 dans les départements d'Outre-Mer (Réunion, Martinique, Guadeloupe-Guyane). L'EFS regroupe 88 centres de soins, qui assurent les transfusions sanguines, les saignées, les échanges plasmatiques ou le prélèvement de CS dans le cadre des dons de moelle osseuse ou de sang périphérique. L'EFS participe également à d'autres missions de santé publique :

- ♣ Activités de laboratoires d'analyses de biologie médicale pour la réalisation des tests biologiques sur les dons (sérologies, typages HLA) ;
- ♣ Prise en charge de l'accueil et du recrutement des donneurs volontaires de moelle osseuse ou de sang périphérique, en association avec l'ABM ;
- ♣ Inscription des donneurs sur le registre FGM ;
- ♣ Banques de tissus et de cellules : Préparation, conservation, stockage et distribution des tissus (cornées, os, peau, vaisseaux...) et des cellules (CSH, cellules mononucléées, ...) en vue de greffes ;
- ♣ Banques de sang placentaire : Formation des équipes de prélèvement en collaboration avec les maternités habilitées, réception, transformation et conditionnement des USP en vue de leur congélation et de leur conservation ;
- ♣ Activités de recherche : Le pôle Recherche de l'EFS compte 246 personnes réparties en 14 équipes de recherche, travaillant toutes en partenariat avec d'autres acteurs de la recherche biomédicale : l'Université, l'INSERM, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), les CHU et des sociétés de biotechnologies.

3.2.4. Les acteurs non institutionnels

Des organisations non gouvernementales (associations, fondations, sociétés savantes, ...) participent activement à la promotion du don de sang placentaire dans le cadre des greffes allogéniques, notamment par des actions de soutien financier et/ou de communication

(Association Laurette Fugain, Association Française de la Maladie de Fanconi, Fondation Générale de Santé, ...).

3.2.4.1.Le cadre associatif

L'Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF, www.fanconi.com, Avril 2011) est membre de l'Association Cordon de Source de Vie (www.cordonsourcedevie.org), présidée par le Pr E. Gluckman. Les objectifs de l'Association Cordon Source de Vie, en étroite collaboration avec *EuroCord*, sont :

- ♣ Promouvoir le don de sang placentaire à visée allogénique, dans le respect des règles de qualité et d'éthique ;
- ♣ Aider les actions de recherche sur les USP et les CS ;
- ♣ Contribuer à l'information des parents et à la formation des professionnels de santé concernés.

L'Association Laurette Fugain a conçu une page dédiée au don de sang placentaire sur son site internet dans la rubrique « s'informer » (www.laurettefugain.org).

3.2.4.2.La Fondation Générale de Santé

La FGS, premier groupe privé de soins et services à la santé, s'est associée à l'EFS pour promouvoir le don de sang placentaire (*Figure 12*). Ce partenariat repose sur un double objectif, d'une part renforcer le maillage national des maternités habilitées, et d'autre part promouvoir le don allogénique, anonyme et gratuit dans le cadre de l'égal accès aux soins pour tous. Dans ce contexte, la FGS entreprend des actions spécifiques pour accroître le nombre de dons et améliorer la qualité des dons de sang placentaire en France. Par exemple, elle communique auprès des femmes enceintes pour les informer sur le don allogénique et elle participe à la formation des équipes médicales aux bonnes pratiques de prélèvement, en coordination avec l'EFS (170 sages-femmes formées à ce jour dans les établissements de la FGS). Le conseil d'orientation de la FGS a adopté une charte éthique destinée aux maternités, afin qu'elles respectent le principe du don anonyme et gratuit, ainsi que celui du consentement libre et éclairé. Signée par le directeur de l'établissement et le président de la Commission Médicale d'Etablissement (CME), cette charte engage les équipes médicales de la maternité participant au partenariat. Cette charte s'applique aussi bien aux maternités du Groupe Général de Santé (20 maternités privées avec 33000 accouchements par an) qu'aux maternités extérieures au Groupe. Ces dernières peuvent également recevoir une aide de la FGS, afin de lancer leur propre activité de prélèvement, en liaison avec une banque publique de sang placentaire. Cette aide fournie par la FGS peut se matérialiser sous la forme d'actions de formation du personnel médical, de fournitures d'équipements et/ou de consommables, de supports d'information pour les femmes enceintes, en complément des formulaires de consentement de l'ABM.

Figure 12 : Partenariat entre l'ABM, l'EFS et la FGS (*D'après la FGS*)

NAISSANCE	
FGS	Information Formation Prélèvement
EFS	Formation Préparation Cryopréservation
ABM	Organisation Coordination Distribution
TRANSPLANTATION	

Par ailleurs, sur le plan de la communication, en 2009, dans le cadre de la grande cause nationale, la FGS a créé un site internet pour la promotion du don de sang placentaire, regroupant un grand nombre d'informations relatives au don de sang placentaire (*www.sangdecordon.org, juin 2011*). Ce site est un outil intéressant, par exemple pour mettre en avant la campagne d'information autour de la promotion du don de sang placentaire, lancée en 2008, intitulée « *Naissance d'un enfant, renaissance d'un patient* », soutenue par le CNSF. Au final, en novembre 2010, la FGS représente 20 % des dons d'USP en France, avec un taux de conformité de 37 %, contre 34 % pour la moyenne nationale.

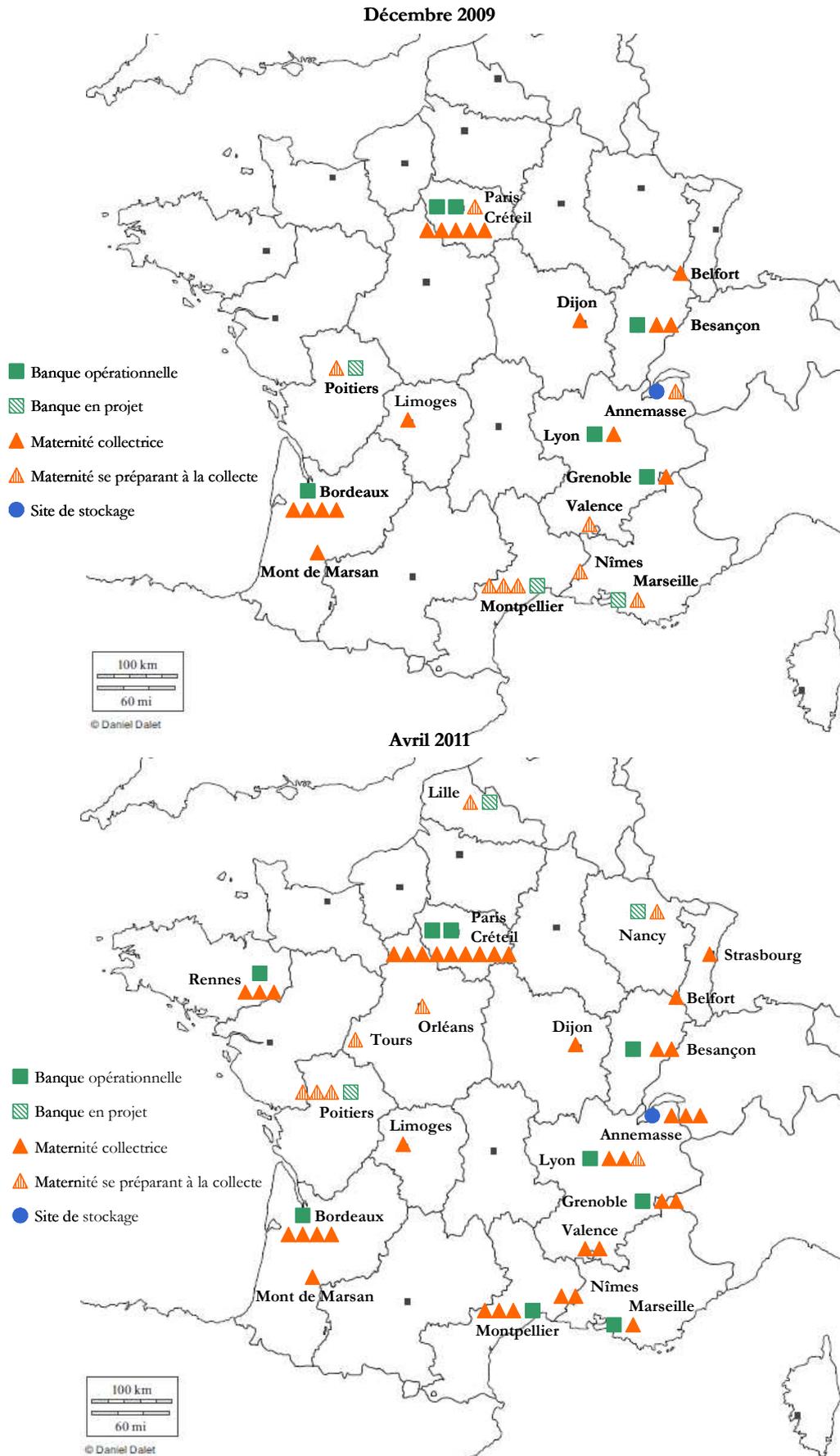
Parallèlement, en 2010, la FGS a inauguré avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) un partenariat thérapeutique et scientifique autour des CSH du sang placentaire. Les objectifs de ce partenariat public-privé sont de renforcer le maillage territorial du don de sang placentaire, d'assurer la formation du personnel médical et l'information des parents, et de répondre aux besoins des chercheurs. Il vise notamment à promouvoir les travaux de recherche en thérapie cellulaire, avec l'organisation en 2011 d'un prix international pour la recherche en thérapie cellulaire attribué par un conseil scientifique. La FGS et l'AP-HP s'engagent à développer conjointement un circuit de distribution des USP pour la recherche, gratuit, transparent et strictement conforme sur le plan éthique et réglementaire. Ce circuit, validé par les autorités de santé, s'appuie sur le réseau de maternités habilitées.

3.3. Le maillage du territoire en réponse aux objectifs du don de sang placentaire

A l'origine, le RFSP, mis en place en 1999 pour recueillir et conserver 5000 USP, se composait de la façon suivante : un site de stockage à long terme (Annemasse), 4 sites de prélèvement et de préparation (Paris, Besançon, Marseille et Bordeaux), un registre national pour les greffes de CSH allogéniques (registre FGM) et un comité de coordination (ABM). Face à l'augmentation importante des indications de greffes d'USP, les besoins en USP sont rapidement devenus très supérieurs aux capacités de recueil et de conservation du sang placentaire. Ce décalage nécessite une politique active de développement du RFSP avec une implication de l'ensemble des partenaires concernés (ABM, EFS, FGS, etc.). Ainsi, en novembre 2008, l'EFS et la FGS ont signé un partenariat pour promouvoir un maillage national de maternités collectrices, tout en affichant un objectif solidaire de promotion du don à visée allogénique et de l'égal accès aux soins pour tous. Cette initiative a été labellisée en 2009 par le Premier Ministre, Grande Cause Nationale « *Don d'organes, Don de soi* ». La volonté politique est ainsi d'accroître le nombre d'USP collectées, d'une part en incitant, par des moyens de communication adaptés, les femmes enceintes à donner le sang placentaire de leur enfant, et d'autre part, à créer les structures de collecte et de conservation nécessaires.

L'évolution du maillage territorial du don de sang placentaire entre les mois de décembre 2009 et avril 2011 est illustrée par la carte du RFSP (*Figure 13*) et démontre l'élargissement actuel, important et rapide, du RFSP. En 2008, la France comptait seulement 3 banques de sang placentaire et 8 maternités collectrices, alors que début 2010, le RFSP s'était étendu à 7 banques opérationnelles et 17 maternités collectrices. En novembre 2010, 9 banques étaient opérationnelles et 32 maternités habilitées en France. En 2013, plus de 60 maternités devraient être intégrées au RFSP, ce qui permettrait de couvrir environ 20 % des naissances sur le territoire national. Les capacités de stockage permettraient d'atteindre la conservation de 40000 à 50000 USP en 2015, le gouvernement s'engageant à doubler le budget alloué à cet objectif. Par ailleurs, le plan Cancer II (2009-2013) a alloué une somme de 34 millions d'€ pour développer la collecte du sang placentaire. Sous l'impulsion de l'ABM, un vaste plan de développement a été lancé pour renforcer le RFSP, soutenu financièrement par une augmentation très nette du budget de l'ABM par le gouvernement (de 700000 € à 2,4 millions d'€/an). Ce plan de financement des banques de sang placentaire a été approuvé par le conseil d'administration de l'ABM le 13 avril 2010 (*Rapport annuel ABM, 2010*).

Figure 13 : Evolution du RFSP de décembre 2009 à avril 2011 (*Données RFSP*)



Les banques de sang placentaire sont localisées au niveau de chaque grande aire géographique, avec une volonté politique affichée de limiter le nombre des banques de sang placentaire sur le territoire. Le renforcement du réseau repose en effet essentiellement sur l'augmentation continue du nombre des maternités rattachées aux banques de sang placentaire, dans le but de créer un maillage régional dense autour de chaque banque. L'objectif est d'atteindre un réseau de maternités qui soient toutes à une distance raisonnable d'une banque de sang placentaire. Cette perspective donnée au RFSP implique des partenariats étroits entre les banques de sang placentaire et les maternités qui leur sont associées, notamment au niveau de la formation du personnel médical (formation des sages-femmes au prélèvement, respect des procédures de traçabilité, conditions de transport adéquates entre les lieux de prélèvements et les banques). Cet accroissement important du RFSP tend à compenser un retard de la France par rapport aux pays voisins comme l'Italie, dont le réseau de collecte est déjà très décentralisé avec près de 290 maternités habilitées (Katz et Mills 2010). Selon le Dr T. Billoir, l'EFS prévoit la création d'une dernière banque de sang placentaire à Lille dans le courant de l'année 2011. Le maillage des banques sera ensuite clos sur le territoire métropolitain, puis complété dans les Antilles. Par ailleurs, des études ont tenté de déterminer la taille optimale d'un registre national de sang placentaire dans certains pays, afin d'assurer la couverture de plus de 80 % des besoins en greffons du pays concerné. Ainsi, pour le Royaume-Uni, les chiffres publiés oscillent entre 20000 (Meijer *et al.* 2009) et 50000 USP (Querol *et al.* 2009). En France, la taille optimale du registre national de sang placentaire en accord avec les objectifs de stock fixés par l'ABM tourne autour de 50000 USP, ce qui permettrait de fournir 83 % de chances de trouver une USP compatible pour les patients français sans avoir recours à l'importation (Fève *et al.* 2007).

Le recueil systématique du sang placentaire n'est pas un sujet d'actualité, notamment parce que l'objectif à court terme est la couverture du cinquième des naissances du territoire. Un tel recueil systématisé dépasserait les besoins en USP sur le territoire, estimés à 50000 USP, et semble donc un objectif non nécessaire, même si il pourrait présenter quelques avantages. Par exemple, l'élargissement du don à l'ensemble de la population permettrait d'enrichir les banques en USP avec des typages HLA peu fréquents ou rares, avec un intérêt épidémiologique. La population européenne, de plus en plus multiethnique, mais aussi les populations des pays émergents, pourraient bénéficier d'un éventail de types HLA beaucoup plus large. Dans le cas de la France, le cadre législatif pose un problème. En effet, la loi interdit d'indiquer l'origine ethnique du don, afin d'éviter toute discrimination raciale. Mais dans ce contexte précis, cette loi représente un inconvénient pour les minorités qui ont moins de chances de trouver un donneur compatible. L'option d'un maillage territorial basé sur un nombre relativement réduit de banques de sang placentaire est également guidée par une logique économique, puisque la taille des banques de sang placentaire est un facteur déterminant dans le coût des USP (Sirchia *et al.* 1999).

4. La banque de sang placentaire de Rennes et la mise en place du don de sang placentaire dans deux maternités de l'agglomération nantaise

Ce travail de thèse m'a permis, en me basant sur l'exemple de la banque de sang placentaire de Rennes, d'aborder l'ensemble des aspects pratiques concernant le don de sang placentaire en France, ainsi que l'implication des différents professionnels de santé dans le fonctionnement de cet enjeu de santé publique.

4.1. La banque de sang placentaire de Rennes

4.1.1. La mise en place de la banque de sang placentaire à l'EFS de Rennes

Avec un potentiel annuel de 3000 accouchements sur l'agglomération rennaise et une demande de banque de sang placentaire de la part des maternités privées de l'agglomération, le service de thérapie cellulaire de l'EFS de Rennes a répondu à l'appel d'offres de l'ABM courant 2007 pour la création d'une banque de sang placentaire. Le projet a été élaboré en 2009, dans le contexte du débat sur les banques privées. Neuf mois après la validation du projet par l'ABM, la banque de sang placentaire de Rennes est devenue opérationnelle le 1^{er} novembre 2010, avec un objectif initial de 400 USP pour l'année 2011.

La mise en place de cette activité a nécessité un important investissement financier de l'EFS (soutien logistique, achat des équipements, fourniture du matériel) et une forte implication du service de thérapie cellulaire de l'EFS de Rennes (élaboration, mise en place des procédures, rédaction des enregistrements, suivi administratif et traçabilité, gestion des dysfonctionnements et amélioration continue de l'organisation, interactions avec les maternités). Les premières USP ont pu être inscrites sur le registre FGM en mars 2011. Aujourd'hui, après 8 mois d'existence, la banque de sang placentaire de Rennes reçoit quotidiennement jusqu'à 14 prélèvements de sang placentaire, en provenance des trois maternités associées.

Au cours de l'élaboration du projet, le personnel du service de thérapie cellulaire de l'EFS de Rennes s'est formé auprès du personnel de la banque de sang placentaire de l'EFS de Bordeaux, de Besançon et de Grenoble. Depuis, elle interagit au jour le jour avec la banque de sang placentaire de Bordeaux, sur le mode du retour et des échanges d'expériences, pour la gestion quotidienne de la banque, la résolution des dysfonctionnements ou encore l'optimisation des procédures. Concernant la base documentaire, le service a dû créer l'ensemble de ses procédures écrites et de ses documents d'enregistrement, en s'inspirant des documents existants sur les autres sites. Pour les outils de communication, les documents remis aux femmes enceintes et les DVD de formation destinés aux sages-femmes ont été élaborés par le service communication de l'EFS. L'informatisation des données a également

du être mise en place, ce qui a nécessité une adaptation des outils informatiques existants aux spécificités du don de sang placentaire. Au niveau logistique, la banque de sang placentaire de Rennes partage ses locaux et son personnel avec le service de thérapie cellulaire (salle blanche commune, organisée en alvéoles dédiées à des activités spécifiques, salle de stockage commune). En revanche, la création de la banque de sang placentaire a nécessité l'achat de matériel spécifique, dédié à la conservation des USP : le matériel de miniaturisation, l'automate de congélation et de stockage BioArchive®, ainsi que le matériel de prélèvement pour les maternités associées.

4.1.2. Le réseau des maternités associées à la banque

Dès la création de la banque de sang placentaire de Rennes, les 3 maternités de l'agglomération rennaise y ont été associées, la Clinique mutualiste de la Sagesse, la maternité du CHU de Rennes et la Clinique Saint Grégoire. Une convention entre la banque de sang placentaire de Rennes et chaque maternité a été signée, de même que chaque maternité a obtenu, en conformité avec le cadre réglementaire français et avec le soutien de la banque de sang placentaire, l'autorisation de l'ARS pour le prélèvement du sang placentaire. Ces conventions prévoient les aspects organisationnels du prélèvement de sang placentaire, mais aussi les aspects financiers et les objectifs de prélèvement. Ainsi, les maternités ont un objectif de taux de don de 30 %, le taux réel atteint en juin 2011 étant de 20 % en moyenne sur les 3 maternités, avec des disparités importantes entre les 3 maternités.

Au niveau de la formation des sages-femmes, la banque de sang placentaire a pris en charge l'intégralité de la formation du personnel des maternités. Cette formation s'est déroulée en 2 temps :

- 1/ Une formation théorique sur 1 journée, organisée conjointement par la banque de sang placentaire et l'ABM, destinée au médecin responsable du prélèvement de sang placentaire (obligatoire au sein de chaque maternité) et à 1 ou 2 sages-femmes référentes de chaque maternité ;
- 2/ Une formation pratique, destinée aux sages-femmes de chaque maternité, sur la sélection des femmes enceintes et les gestes techniques du prélèvement de sang placentaire, organisée par une sage-femme en poste au sein même de la banque de sang placentaire de l'EFS de Bordeaux.

La banque de sang placentaire assure la logistique du prélèvement de sang placentaire en fournissant les outils de communication (formulaire de consentement, brochure d'information, DVD de formation) et le matériel nécessaire au prélèvement (soudeuse, chariot, agitateur, enceinte thermostatée, kit de prélèvement, formulaires d'enregistrements), mais aussi en assurant le transport dédié des prélèvements.

L'extension de l'activité de la banque de Rennes est un processus en 2 étapes : en premier lieu, optimiser le don de sang placentaire dans les 3 maternités rennaises déjà associées ; et dans un second temps, rattacher de nouvelles maternités. Compte tenu du contexte géographique et de la carte actuelle du RFSP, l'extension du réseau de maternités de la banque de Rennes peut couvrir l'ensemble de la région Bretagne (Côtes d'Armor, Finistère, Ille et Vilaine, Morbihan) et une partie de la région Pays de la Loire (Loire Atlantique). La banque de sang placentaire de Rennes estime par ailleurs que le nombre d'accouchements minimal pour qu'une maternité puisse être rattachée est de 1500 à 2000 accouchements annuels, afin que les sages-femmes puissent avoir une pratique suffisamment régulière du prélèvement de sang placentaire. Plusieurs maternités bretonnes (Brest, Saint Briec, Vannes, ...) ont d'ores et déjà pris contact avec l'EFS de Rennes pour être associées à la banque de sang placentaire. Cependant, dans un premier temps, il a été décidé de rattacher 2 maternités de l'agglomération nantaise, une maternité publique (Maternité du CHU de Nantes) et une maternité privée (Polyclinique de l'Atlantique à Saint Herblain, 1^{ère} maternité de France en nombre d'accouchements annuels avec 5061 accouchements en 2009 selon le Ministère de la Santé). La phase de contact et de mise en place a débuté en mars 2011 pour un démarrage du recueil de sang placentaire programmé dans le courant de l'année 2012 (*Tableau 14*). L'éloignement géographique entre ces 2 maternités et la banque de sang placentaire requiert une organisation complexe, d'où l'implication du service de thérapie cellulaire de l'EFS de Nantes, comme soutien logistique.

Tableau 14 : Calendrier de la mise en place du don de sang placentaire dans l'agglomération nantaise

Mars 2011 : réunion entre l'EFS-UIC de Nantes et la banque de Rennes pour programmer la mise en place du don de sang placentaire sur Nantes ;
Avril 2011 : Prise de contact entre l'EFS-UIC de Nantes et les 2 maternités de l'agglomération nantaise ;
Mai 2011 : Réunion entre la banque de Rennes, l'EFS de Nantes et la Polyclinique de l'Atlantique pour définir le contexte ;
Rattachement de la Polyclinique de l'Atlantique prévu pour 2012, avec le soutien logistique de l'EFS-UIC de Nantes.

4.2. Le don de sang placentaire en pratique

4.2.1. Les étapes préliminaires au prélèvement

4.2.1.1. L'information pré-don et le recueil du consentement écrit de la mère

L'information pré-don, sous forme écrite, est remise à la femme enceinte par son gynécologue obstétricien ou une sage-femme au cours d'une des consultations systématiques prénatales, en général entre le 6^{ème} et le 7^{ème} mois de grossesse. La femme enceinte est alors informée de la possibilité de réaliser un don anonyme et gratuit du sang placentaire de son enfant, dans un but allogénique, en conformité avec le cadre réglementaire français.

Lors de la consultation prénatale du 8^{ème} mois de grossesse, un formulaire de consentement est remis à la femme enceinte par le gynécologue obstétricien ou la sage-femme, dans des conditions qui garantissent une décision libre et éclairée de la femme enceinte. Le consentement écrit est recueilli avant l'accouchement et joint au dossier obstétrical de la femme enceinte. A n'importe quel moment, elle conserve le droit de se rétracter. Ce consentement s'avère nécessaire sur le plan déontologique, notamment en raison de la réalisation de tests sérologiques de dépistage de maladies transmissibles supplémentaires par rapport à ceux réalisés dans le suivi classique de la grossesse. L'importance, les conditions et les aspects éthiques du consentement ont fait l'objet de plusieurs études et débats au sein de la communauté internationale (Vawter *et al.* 2002, Burgio *et al.* 2003).

Les documents d'information des femmes enceintes sont à la fois homogènes et personnalisés. Le formulaire de consentement écrit est un document d'enregistrement uniformisé au niveau national par l'ABM (*Figure 15*), accompagné d'une notice explicative élaborée par l'ABM et le RFSP (*Figure 16*). Ces deux documents sont identiques quelle que soit la maternité de prélèvement et sont joints avec les supports d'information, personnalisés au sein de chaque banque de sang placentaire, comme le montrent ceux diffusés par la banque EFS d'Ile de France (*Figure 17*) et par la FGS (*Figure 18*).

Figure 15 : Formulaire de consentement de l'ABM (ABM, RFSP)

La notice explicative et le formulaire de consentement sont joints aux brochures d'information remises par la banque de sang placentaire EFS de Paris, par le siège de l'EFS et par les maternités de la FGS.

**CONSENTEMENT POUR LE PRELEVEMENT, L'ANALYSE ET L'UTILISATION
D'UN DON DE SANG PLACENTAIRE (OU SANG DE CORDON)**

Partie 1 : Prélèvement du sang placentaire

- . Je consens volontairement et gratuitement à ce don à l'occasion de cette grossesse et confie ce don au RFSP dans le but d'être mis à la disposition des malades pour un bénéfice médical.
- . J'ai lu et compris toutes les notions relatives au don de sang placentaire et à son utilisation contenues dans la notice d'information qui m'a été remise ; un médecin ou une sage-femme a répondu à toutes mes questions.
- . Mon consentement n'oblige pas la maternité à collecter le sang placentaire si elle juge que les circonstances ne s'y prêtent pas.
- . Enfin, je conserve la possibilité de revenir sur ce consentement jusqu'à la naissance de mon enfant, sans avoir à donner de justifications et sans préjudice quel qu'il soit.

Partie 2 : Entretien médical et analyses biologiques effectués

- . J'accepte de répondre avec sincérité aux questions qui me seront posées dans le cadre d'un entretien médical prénatal et postnatal sur mes antécédents médicaux et ceux de mes proches.
- . J'accepte qu'une mention spéciale, mentionnant le don, soit portée sur le carnet de santé de mon enfant après analyse de son dossier médical.
- . J'accepte que les analyses exigibles ou recommandées par la réglementation (HIV-SIDA, Hépatites B et C, Syphilis, ...), y compris la détermination de mon groupage tissulaire, soient réalisées et que l'on prélève pour cela mon sang à l'accouchement et au minimum deux mois après l'accouchement. En cas d'anomalie, ou à ma demande, je serai informée du résultat de ces analyses. J'accepte que ces mêmes analyses soient réalisées sur le sang placentaire prélevé, ainsi que la détermination du groupage tissulaire, indispensable à l'évaluation de la compatibilité entre le sang placentaire et le patient nécessitant une greffe.
- . J'accepte que des échantillons de mon sang et du sang placentaire soient conservés à long terme dans l'éventualité d'analyses complémentaires, selon la réglementation en vigueur à ce jour.
- . J'ai bien compris que, ce don étant et devant rester anonyme, il ne me sera pas possible de savoir à qui il a été greffé. Néanmoins, j'accepte le principe d'être éventuellement contactée pour un complément d'information par la banque de sang placentaire associée à l'établissement dans lequel j'ai accouché.

Partie 3 : Devenir des prélèvements conformes à un usage thérapeutique

- . Je confie sans limite de temps la responsabilité de ce don au RFSP pour que ce don soit stocké dans l'attente d'être mis à disposition et utilisé à des fins thérapeutiques à tout moment, pour tout patient dont l'état de santé nécessiterait une greffe.
- . Je comprends que ce don puisse ne plus être disponible pour un usage intrafamilial à une date ultérieure, s'il a été cédé au bénéfice d'un patient.

Partie 4 : Devenir des prélèvements non-conformes pour un usage thérapeutique

Dans l'éventualité où le prélèvement ne répond pas aux critères de conformité, j'accepte qu'il puisse être détruit selon les procédures en vigueur au sein de la banque de sang placentaire ou utilisé en Recherche et Développement dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des données et dans le cadre :

- . d'études de validation de procédés ou de technique de contrôle qualité ou d'études de biovigilance ;
- . de programmes de recherche médicale approuvés sur le plan éthique en collaboration avec des organismes de recherche reconnus, publics, hospitaliers ou universitaires (Décret du 10 Août 2007).

Partie 5 : Protection des informations personnelles

- . Je consens à ce que tous les résultats des examens biologiques pratiqués dans le cadre du don de sang placentaire et certaines des informations me concernant ainsi que ma famille proche et mon enfant, collectés tant à l'occasion de l'entretien prénatal que postnatal fassent l'objet d'un enregistrement informatique par la banque de sang placentaire.
- . Les données relatives aux caractéristiques du greffon comprenant des résultats d'analyses biologiques seront transmises sous forme anonyme à l'ABM en vue de l'inscription du greffon sur le registre national centralisant les demandes de greffe et le cas échéant pourront être transmises en conformité avec les dispositions de la Loi Informatique et Libertés en vue de permettre son utilisation à des fins non thérapeutiques.
- . Conformément aux dispositions de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et libertés, je dispose d'un droit d'accès, et, en cas d'inexactitude, de rectification et de suppression de ces données en m'adressant au responsable de la banque de sang placentaire.

Nom marital :	Nom de jeune fille :
Prénom :	Date de naissance :
Date :	Signature :
Nom et signature de la personne recueillant le consentement et ayant vérifié l'identité de la mère :	

Feuillet blanc destiné à la patiente – Feuillet jaune destiné à la maternité – Feuillet vert destiné à la banque de sang placentaire

Figure 16 : Notice explicative de l'ABM (ABM, RFSP)

La notice explicative et le formulaire de consentement sont joints aux brochures d'information remises par la banque de sang placentaire EFS de Paris, par le siège de l'EFS et par les maternités de la FGS.

LE DON DE SANG DE CORDON (ou SANG PLACENTAIRE) (ABM, RFSP, 17 mars 2010)

Si, après avoir lu attentivement cette information, vous acceptez de donner votre sang de cordon, nous vous remercions de bien vouloir remettre votre consentement rempli et signé au gynécologue ou à la sage-femme lors de votre prochaine consultation.

Qu'est-ce que le sang de cordon ou le sang placentaire ? Le sang de cordon est le sang qui reste dans le placenta et le cordon ombilical après la naissance de votre enfant. Pendant votre grossesse, ce sang est vital pour votre bébé mais après la naissance, ce sang n'a plus utilité pour vous et votre enfant, et il est habituellement détruit.

Un don qui peut sauver une vie. La greffe de moelle osseuse permet aujourd'hui de sauver la vie à des personnes atteintes de maladies graves du sang ou de cancer. Dans de nombreux cas, le sang de cordon représente une alternative à l'utilisation de cellules issues de la moelle osseuse. Pour offrir la possibilité d'une greffe au nombre croissant de ces patients, il est important de constituer des banques de sang de cordon. Ce sang de cordon peut permettre de traiter ces patients, car il contient des cellules semblables à celles contenues dans la moelle osseuse et capables de reconstituer le système sanguin et le système immunitaire du patient compatible. Une fois prélevé, le sang de cordon peut être congelé, stocké et mis à la disposition, *via* un réseau international, des malades nécessitant une greffe. Nous vous offrons la possibilité de faire don de ce sang de cordon, dans le cadre du RFSP, car il peut donner une chance réelle de traitement à des patients qui ont besoin d'une greffe.

Le prélèvement ne présente aucun risque ni pour l'enfant, ni pour vous-même. Le prélèvement de sang de cordon a lieu dans les minutes qui suivent l'accouchement, lorsque le cordon ombilical vient d'être coupé et que le placenta est encore dans l'utérus. Le prélèvement est totalement indolore et ne présente pas de risque, ni pour votre bébé, ni pour vous, puisqu'il ne modifie pas les gestes médicaux de l'accouchement. Il n'a pas lieu si les sages-femmes doivent porter leur attention sur des gestes médicaux prioritaires après l'accouchement.

Ce don est libre, volontaire, anonyme et gratuit. C'est un acte responsable. Ce don ne sera possible qu'avec votre consentement signé et un entretien avec un médecin ou une sage-femme, qui vous posera des questions vous concernant ainsi que vos proches. La franchise de vos réponses sera déterminante pour garantir la sécurité du malade qui va recevoir le sang de cordon prélevé lors de votre accouchement. Soyez assurée que si vous choisissiez de ne pas participer au don de sang de cordon, cela ne portera en rien préjudice aux soins qui vous seront prodigués à vous et à votre bébé. Toutes les informations recueillies vous concernant ainsi que vos proches, sont traitées comme confidentielles, et selon les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Le don de sang de cordon sera rendu anonyme par la banque de sang placentaire, afin de respecter les règles éthiques en matière de greffe.

Le suivi du don après l'accouchement. Le sang de cordon est transporté à la banque de sang placentaire associée à l'établissement dans lequel vous avez accouché. S'il répond aux caractéristiques fixées par le RFSP (volume et nombre de cellules suffisants), des analyses seront effectuées sur des échantillons de sang prélevés sur vous au moment de l'accouchement (HIV, hépatites B et C, syphilis, HTLV, CMV, EBV, toxoplasmose) et sur le sang de cordon (électrophorèse de l'hémoglobine, sérologies : HIV, hépatites B et C, syphilis, HTLV), soit immédiatement, soit lors de la cession du prélèvement. Si ces analyses ne révèlent aucune anomalie, le sang de cordon sera conservé sous forme congelée dans l'azote, ainsi que des échantillons de votre sang et du sang de cordon permettant des analyses ultérieures. Vous serez alors sollicitée deux mois après votre accouchement, pour répéter ces analyses sur un 2^{ème} échantillon de votre sang qui permettront de confirmer que le sang de cordon peut être greffé à un malade. Un nouvel entretien sera réalisé à cette occasion pour vérifier l'absence de survenue d'un

problème médical chez vous et votre enfant, depuis votre accouchement. Une mention particulière sera alors apposée sur le carnet de santé de votre enfant mentionnant que son sang de cordon a été prélevé en vue de greffe allogénique, c'est-à-dire pour autrui. Cette information permettra à votre médecin de prévenir l'ABM en cas de nécessité. Cette information est importante pour le devenir et l'usage de ce don de sang de cordon pour le traitement d'un malade. En cas de besoin pour une greffe familiale allogénique, si le prélèvement n'a pas été cédé, la traçabilité permettra de le retrouver. Après validation, le greffon (ainsi que ses caractéristiques) sera inscrit sur le registre national centralisant les demandes de greffe. Il sera choisi selon son degré de compatibilité tissulaire avec le receveur et sa richesse cellulaire. La banque de sang placentaire ou la maternité dans laquelle vous avez accouché est susceptible de vous contacter à tout moment pour un complément d'information ou si une anomalie est détectée lors des analyses effectuées et vous serez tenue informée par courrier du devenir du don de sang de cordon auquel vous avez consenti.

Cas particulier : Si une personne de votre famille est atteinte d'une maladie nécessitant une greffe, le médecin responsable de la prise en charge de cette personne pourra demander le recueil et la conservation du sang de cordon qui sera alors réservé pour usage familial strict.

Si votre don ne peut finalement pas constituer un greffon ... Si votre don ne répond pas aux critères fixés par le RFSP, le sang de cordon pourra être détruit selon les procédures validées et en place (dans ce cas, les analyses de dépistage des maladies transmissibles ne seront pas réalisées). Alternativement, il pourra être utilisé à des fins de recherche scientifique dans le cadre légal national ou être utilisé pour améliorer et valider les procédés et les contrôles qualités effectués sur ces produits (dans ce cas, des analyses de dépistage des maladies transmissibles seront réalisées).

Un don au service d'autrui. Après validation, le greffon (ainsi que ses caractéristiques) est inscrit sous un numéro sur le registre national centralisant les demandes de greffes. Il sera choisi selon sa richesse cellulaire, et son degré de compatibilité tissulaire avec le receveur. **La conservation du sang de cordon n'est autorisée en France que pour un usage allogénique** (le donneur et le receveur sont des personnes différentes) dans des banques publiques agréées qui constituent le RFSP. Ces banques publiques recueillent les greffons de sang de cordon à partir d'un réseau de maternités autorisées par le ministère de la santé. Ce réseau permet de garantir la qualité des procédures et l'égal accès aux soins pour l'ensemble de la population. La responsabilité et l'objectif de ces banques sont de mettre ces unités de sang de cordon, à disposition de tout patient, quel que soit son pays d'origine, et à tout instant.

La conservation du sang de cordon pour son enfant n'a aucun fondement scientifique. Des sociétés privées à but lucratif font miroiter de possibles utilisations du sang de cordon dans le futur pour soigner son enfant. Conserver le sang de cordon de son enfant dans une banque pour le soigner avec ses propres cellules, au cas où il serait malade plus tard, ne repose actuellement sur aucun fondement scientifique. De plus, certaines de ces sociétés demandent aux parents de transporter ou d'envoyer par colis le sang de cordon prélevé, cette pratique est illégale et punie par la loi.

A ce jour, aucune banque commerciale n'a été autorisée en France par les autorités de santé.

Nous sommes à votre disposition pour vous fournir les informations supplémentaires que vous jugeriez nécessaires.

Cachet de la maternité

Figure 17 : Support d'information de la banque de sang placentaire de l'EFS Ile de France

A cette plaquette, sont joints la notice explicative et le formulaire de consentement rédigés par l'ABM et le RFSP.



Figure 18 : Support d'information dans les maternités du réseau de la FGS

A cette plaquette, sont joints la notice explicative et le formulaire de consentement de l'ABM et du RFSP.



4.2.1.2. Les critères d'exclusion au don et la sélection des femmes enceintes

Après l'information pré-don et la remise du formulaire de consentement, les sages-femmes doivent opérer une sélection des femmes enceintes susceptibles de donner, pour s'assurer que le prélèvement pourra avoir lieu et que le don pourra entrer dans le circuit de validation des USP. Pour réaliser cette sélection, elles utilisent un questionnaire médical support, abordant les antécédents personnels et familiaux de la mère et du père (Figure 19).

Figure 19 : Don de sang placentaire – Entretien médical (Extrait du document 1.143.0.EN.016-Ve2-16/11/10 de l'EFS Bretagne, validation RFSP 22/09/2010, juin 2011)

DON DE SANG PLACENTAIRE - ENTRETIEN MEDICAL

Les zones grisées du questionnaire sont complétées par la mère. Les zones non grisées du questionnaire seront complétées par la mère accompagnée d'un professionnel de santé.

IDENTIFICATION DE LA MERE (DONNEUSE)

Nom :	Prénom :
Date de naissance :	N° code barre sang placentaire :
Adresse :	Téléphone domicile :
Téléphone portable :	Email :

ANTECEDENTS MEDICAUX MATERNELS

Avez-vous ou avez-vous eu au cours de votre vie :

Maladie auto-immune, déficit immunitaire : O/N	Allergie sévère : O/N
Cancer : O/N	Maladies du sang (mêmes mineures) : O/N
Troubles de la coagulation : O/N	
Pathologies endocriniennes traitées (diabète, hyper/hypothyroïdies, ...) : O/N	
Pathologie cardiaque : O/N	Hypertension artérielle traitée : O/N
Pathologies rénales ou urinaires : O/N	Pathologies pulmonaires : O/N
Pathologies neurologiques (maladies neurodégénératives, maladie de Creutzfeld-Jacob) : O/N	
Epilepsie : O/N	
Traitement antidépresseur / neuroleptique : O/N	Pathologies gastro-intestinales : O/N
Pathologies hépatiques : O/N	Pathologies dermatologiques : O/N
Pathologies ophtalmiques : O/N	Pathologies O.R.L. : O/N
Pathologies gynécologiques : O/N	Maladies professionnelles : O/N

Antécédents ou comportements à risques de la patiente vis-à-vis des virus HIV, Hépatites B et C :

1. Dans les 6 derniers mois :

Avez-vous eu un tatouage, un piercing à l'oreille, de la peau ou du corps fait à partir d'instruments ou aiguilles à usage multiple ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

Avez-vous été en contact avec du sang humain par piqûre, plaie, projection ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

Avez-vous eu des relations sexuelles avec quelqu'un malade du SIDA ou séropositif ? O/N

Avez-vous eu des relations sexuelles avec un homme qui a eu des relations sexuelles avec un autre homme dans les 5 dernières années ? O/N ; Avez-vous changé de partenaire sexuel ? O/N

Avez-vous eu des traitements par infiltrations, auriculothérapie, acupuncture, mésothérapie ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

2. Dans les 12 derniers mois :

Avez-vous été traitée pour une maladie sexuellement transmissible ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

3. Dans votre vie :

Avez-vous déjà utilisé une seringue pour vous injecter de la drogue ou des substances dopantes ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

Avez-vous déjà accepté de l'argent ou de la drogue en échange de relations sexuelles ? O/N

Avez-vous eu un test positif pour la syphilis, le SIDA, l'hépatite B ou l'hépatite C ? O/N ; Votre partenaire ? O/N

Risques vis-à-vis des agents transmissibles non conventionnels :

Séjour dans les Iles Britanniques de plus d'un an cumulé entre 1980 et 1996 : O/N

Antécédents personnels ou familiaux de la maladie de Creutzfeld-Jacob : O/N

Traitement par hormone de croissance avant 1989 : O/N

Traitement par hormones gonadotrophiques chorioniques humaines d'origine hypophysaire avant 1986 : O/N
Greffes de tissus ou d'organes à partir d'un donneur : O/N Interventions neurochirurgicales : O/N

Risques liés aux voyages :

Maladies infectieuses ou parasitaires : O/N

Avez-vous séjourné ou êtes-vous née dans une zone à risque de : maladie de Chagas (Amérique du Sud) ; West Nile Virus ; Paludisme, HTLV ; Séjour en dehors d'Europe : O/N, date, durée, pays

Donneuse de sang : O/N, date du dernier don : Antécédents de transfusions sanguines : O/N, dates :

Traitements par médicaments dérivés du sang : O/N, dates

Maladies génétiques héréditaires dans la famille : O/N

ANTECEDENTS FAMILIAUX MATERNELS

Avez-vous été adoptée : O/N ; Si oui, avez-vous des informations sur la famille ? *Si non, c'est une contre-indication au don de sang placentaire*

Mère Père Collatéraux

Maladie hématologique (leucémie – myélodysplasie) d'un membre de la famille ; Si oui, lien de parenté et pathologie

ANTECEDENTS MEDICAUX PATERNELS

Père connu : O/N ; *L'absence de renseignement sur le père est une contre-indication au prélèvement de sang placentaire.*

Date de naissance : Lieu de naissance : ville/département/pays

Maladie nécessitant un suivi médical régulier : O/N Maladies infectieuses ou parasitaires : O/N

Hépatite virale : O/N Pathologies hématologiques : O/N

Traitement chronique : O/N Pathologies urinaires : O/N

Maladie génétique héréditaire : O/N, si oui, recherche génétique chez le père ? Don du sang : O/N

ANTECEDENTS FAMILIAUX PATERNELS

A-t-il été adopté ? O/N ; Si oui, a-t-il des informations médicales sur la famille ? *Si non, c'est une contre-indication au don de sang placentaire*

Mère Père Collatéraux

Maladie hématologique (leucémie, myélodysplasie) d'un membre de la famille ? Si oui, lien de parenté et pathologie

ANTECEDENTS MEDICAUX DE LA FRATRIE

Année de naissance et sexe de chaque membre de la fratrie

DONNEES DE LA GROSSESSE ACTUELLE

Date des dernières règles Date de début de grossesse Terme prévu

1. Suivi

Nom de la sage-femme ; Nom du médecin

Gestation ; Parité

Groupe sanguin ; RAI (Recherche Agglutinines Irrégulières)

PMA (Procréation Médicalement Assistée) : O/N ; FIV (Fécondation In Vitro) : O/N

Insémination artificielle : O/N

Y a-t-il eu au cours de la grossesse une infection ou un syndrome infectieux ? Si oui, diagnostic, traitement, date

2. Traitements

Traitement pris au cours de la grossesse ; Traitement pris au long cours

Traitement contre l'hypertension artérielle gravidique : O/N

3. Echographie

Terme/Résultat

4. Autres

Trisomie 21 : Fait/Non Fait/Résultat ; Amniocentèse : Fait/Non Fait/Résultat

Caryotype : Fait/Non Fait/Résultat/Anomalies

5. Autres événements

CONCLUSION

Entretien médical : conforme/non-conforme

Recueil du consentement écrit signé : O/N

Nom et signature du médecin

Nom et signature de la sage-femme

Date de l'entretien

Remarques

Cette démarche sélective est assez difficile à appréhender pour les sages-femmes, tant au niveau de la communication auprès des femmes enceintes, que du temps passé lors de cette étape préliminaire. Les retours d'expérience entre les sages-femmes des différentes maternités du RFSP et avec la banque de sang placentaire sont capitaux pour optimiser cette étape, qui conditionne la réussite ultérieure du don. Cette sélection est en effet essentielle pour identifier, en amont de l'accouchement et du prélèvement, une éventuelle contre-indication au don, dont la liste est relativement longue et complexe (Figure 20). Il n'est ainsi pas rare que des prélèvements parviennent à la banque de sang placentaire et soient refusés dès leur réception, en raison d'une contre-indication médicale au don, que la sage-femme n'a pas détectée.

Figure 20 : Contre-indications au prélèvement de sang placentaire en vue d'une conservation dans une banque du RFSP (Document ABM, RFSP, janvier 2008, version 1)

Introduction Ces recommandations émanent d'un groupe de travail issu du RFSP. Elles ont été validées par le comité du Registre FGM et le conseil scientifique de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire et destinées au personnel des maternités participant à la collecte d'USP au sein du RFSP. Elles ont été élaborées dans le respect des dispositions législatives françaises et européennes ; à noter qu'elles ne reprennent pas l'ensemble des items du questionnaire américain de la FDA et qu'il appartient à l'équipe de chaque maternité de répondre à ce dernier après interrogation de la parturiente mais sans le lui soumettre directement.

Références

Code de la Santé Publique : Articles L1211-1 à 1211-9 ; décret du 9 octobre 1997 (sécurité sanitaire) ; arrêté du 14 janvier 2004 (marqueurs virologiques) ; arrêté du 21 décembre 2005 (dérogations) ; décret du 12 décembre 2003 (biovigilance)

Tissue Donor Selection Guidelines - Cord Blood Donation (UKBTS et NIBSC) (janvier 2006)

International Maternal Risk Questionnaire (FDA-WMDA)

Composition du groupe de travail

Jean Hugues Dalle Service Hématologie Pédiatrique – Paris Robert Debré

Christèle Ferry Service Hématologie – Greffe de Moelle – Paris Saint Louis

Guilaine Maron Maternité – Groupe Hospitalier Pellerin Pessac

Evelyne Marry Registre FGM - ABM

Hélène Espérou Direction Médicale et Scientifique - ABM

Contre-indications liées à la mère

1. Pathologie gynéco-obstétricale : tout évènement anormal survenant au cours du travail laissé à l'appréciation de l'obstétricien ou de la sage-femme ; grossesse multiple ; hydramnios ; placenta *praevia* recouvrant ; condylomes ; DES (DiEthylStilbestrol) syndrome ; antécédent de mort *in utero* hors cause funiculaire et hémorragie foeto-maternelle.

2. Toutes les pathologies infectieuses actives *a fortiori* en cours de traitement, à l'exclusion de traitement antibiotique préventif comme l'antibioprophylaxie par amoxicilline pour portage sain d'un streptocoque génital ou pour valvulopathie ancienne : sérologie HIV positive ; sérologie syphilitique positive ; séroconversion Toxoplasmose, CMV ou EBV en cours de grossesse ; aucun cas de transmission materno-fœtale du paludisme n'ayant été décrit (hors hémorragie) le séjour en zone impaludée ne constitue pas une contre-indication ; hépatites : virus de l'hépatite A n'est pas une contre-indication, virus de l'hépatite B contre-indication seulement si présence de l'antigène HBs (pas de contre-indication si vaccination ou si infection guérie), virus de l'hépatite C contre-indication y compris si sérologie positive avec PCR (Polymerase Chain Reaction) négative ; suivi de toutes les recommandations en cas d'épidémie (Chikungunya, maladie de Chagas, West Nile Virus).

3. Tous les antécédents d'affections malignes *a fortiori* non guéries dont : leucémies ; lymphomes ; cancers digestifs ; cancers pulmonaires ; tumeurs cérébrales malignes ; cancers du rein ; cancers de la thyroïde ; cancers du sein ; cancer du col utérin y compris les carcinomes *in situ* I et II ; épithéliome spinocellulaire ; maladie de Sézary ; mycosis fongique ; syndrome de Kaposi ; mélanomes ; néoplasie dans l'enfance et l'adolescence.

4. Toutes les maladies génétiques ou anomalies génétiques constitutionnelles dont : syndrome de Recklinghausen ; hémochromatose ; maladie des globules rouges (Minkowski-Chauffard) ; déficits enzymatiques des plaquettes, des leucocytes ; porphyrie aigue ; myopathie ; rétinite pigmentaire ; mucoviscidose ; maladie de surcharge.

5. Toutes les maladies auto-immunes dont : dermatomyosite ; érythème noueux ; psoriasis étendu ; vitiligo ; thyroïdite de Hashimoto ; maladie de Crohn ; recto-colite hémorragique ; cryoglobulinémies ; purpura thrombopénique idiopathique ; amylose ; maladie de Behçet ; maladie de Horton ; myasthénie ; sarcoïdose ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ; polyarthrite rhumatoïde ; spondylarthrite ankylosante ; syndrome de Gougerot-Sjögren.

6. Pathologies cardiaques : hypertension artérielle chronique ; troubles du rythme cardiaque traités.

7. Pathologies endocriniennes : adénome hypophysaire non guéri ; diabète insipide ; diabète insulino-dépendant de type 1 ; diabète non insulino-dépendant nécessitant une insulinothérapie pendant la grossesse hors le diabète gestationnel ; hyperaldostéronisme ; hypercholestérolémie traitée ; hyperlipidémie essentielle traitée ; hypophysectomie compensée ; insuffisance anté-hypophysaire ; insuffisance surrénalienne ; maladie de Basedow ; phéochromocytome ; syndrome de Cushing ; insuffisance thyroïdienne non contrôlée ; hyperthyroïdie.

8. Pathologies hématologiques : toute anomalie de l'hémostase dont les coagulopathies avec risque hémorragique dont la maladie de Willebrand. Les antécédents thrombo-emboliques ne constituent pas une contre-indication sauf s'ils nécessitent un traitement anti-coagulant en cours ; anomalie de l'héмограмme ne rentrant pas dans le cadre des modifications physiologiques liées à la grossesse ; recherche d'agglutinines irrégulières positive (hors anticorps naturels non hémolytants et anti-D passifs).

9. Pathologies neurologiques : maladies neuro-dégénératives dont maladie de Parkinson ; syndrome de Guillain-Barré datant de moins de 2 ans ; sclérose en plaques ; sclérose latérale amyotrophique ; syndrome dépressif sévère traité ; épilepsie traitée ; antécédent de traitement par hormone de croissance d'origine humaine.

10. Conditions socio-culturelles : accouchement anonyme ; parturiente mineure ou sous tutelle ou curatelle ; grossesse non déclarée ou non suivie ; toutes les conduites addictives (toxicomanie, alcoolisme) ; détresse sociale ; femme vivant ou ayant vécu plus de 2 ans en Angleterre ; tatouage ou piercing réalisés dans les 6 mois précédents le don.

Les antécédents de transfusion sanguine ne sont pas une contre-indication.

Contre-indications liées au père

1. Père inconnu sauf conception par PMA (Procréation Médicalement Assistée)

2. Toutes les maladies génétiques ou anomalies génétiques constitutionnelles : syndrome de Recklinghausen ; hémochromatose ; maladie des globules rouges (Minkowski-Chauffard) ; déficits enzymatiques des plaquettes, des leucocytes ; porphyrie aigue ; myopathie ; rétinite pigmentaire ; mucoviscidose ; maladie de surcharge.

Contre-indications liés au nouveau-né

1. Développement intra-utérin : retard de croissance intra-utérin ; prématurité et hypotrophie sévère (poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile) ; malformations détectées pendant la grossesse par l'échographie ; malformations non détectées pendant la grossesse reconnues à la naissance ; liquide amniotique infecté ; souffrance fœtale.

2. Toutes les maladies génétiques qu'elles aient été diagnostiquées au cours de la grossesse ou suspectées lors de la naissance.

Contre-indications liées à la fratrie de l'enfant à naître

1. Les leucémies aiguës et les lymphomes ainsi que les maladies génétiques ou anomalies génétiques constitutionnelles.

2. La mort subite du nourrisson dans la fratrie n'est pas une contre-indication si aucune cause n'a été retrouvée lors d'explorations précédentes.

Cas des hémoglobinopathies

Si l'on peut s'assurer du caractère hétérozygote du nouveau-né (un des parents connu sain), on peut envisager la conservation sous réserve d'une notification lors de la cryo-préservation et surtout lors d'un éventuel choix par un centre greffeur.

Si l'on ne peut s'assurer du caractère sain ou hétérozygote du nouveau-né, on ne doit pas conserver le sang placentaire.

S'il existe une politique de dépistage néo-natal, on peut conserver le sang placentaire et ne lever la quarantaine qu'à réception du résultat s'il s'avère sain ou hétérozygote sous la même réserve, dans ce dernier cas, que précédemment.

4.2.2. Le prélèvement du sang placentaire

4.2.2.1. L'acte médical du prélèvement

Le prélèvement du sang placentaire est effectué par une sage-femme formée à cet acte, au moment de l'accouchement, après la naissance. Le matériel de prélèvement est identique sur les sites de prélèvement. Les maternités habilitées travaillent selon une procédure de prélèvement, écrite et commune, qui décrit notamment les conditions d'identification et d'anonymisation du prélèvement, permettant d'assurer une parfaite traçabilité du sang placentaire et des échantillons biologiques associés. Le prélèvement de sang placentaire dure quelques minutes. Il est indolore et sans risque, aussi bien pour la mère (le prélèvement ne modifie pas la procédure habituelle de l'accouchement et ne perturbe pas l'expulsion du placenta), que pour l'enfant (le sang placentaire est prélevé après la section du cordon ombilical).

Deux techniques de prélèvement du sang placentaire sont répertoriées dans le monde :

- ♣ La méthode *ex utero* : le prélèvement est effectué après que le placenta a été expulsé de l'utérus (Fraser *et al.* 1998). Le placenta est placé sur un champ stérile, permettant de laisser pendre le cordon ombilical. Après désinfection, une aiguille, connectée à une poche de prélèvement, est insérée dans la veine du cordon ombilical. Le sang placentaire est recueilli par gravité dans un dispositif de collecte similaire à celui utilisé lors des dons de sang périphérique. Cette technique présente un risque accru de contamination du sang placentaire.
- ♣ La méthode *in utero* : La prélèvement est réalisé alors que le placenta est encore dans l'utérus (Ballen *et al.* 2001b). Cette technique est celle qui est la plus couramment utilisée en Europe et la seule employée en France. Après clampage du cordon ombilical et séparation du cordon ombilical et de l'enfant, la veine ombilicale est désinfectée, puis ponctionnée à l'aide d'une aiguille reliée à une poche de prélèvement. Le sang restant dans le cordon ombilical est ainsi recueilli par l'action de la gravité. De légères pressions manuelles sont exercées, afin de faciliter l'expulsion maximale du sang et prévenir la coagulation à l'intérieur du vaisseau sanguin. Le volume de sang restant dans le cordon ombilical peut varier de 10 à 250 mL, avec une collecte moyenne entre 75 et 100 mL. Cette technique est plus invasive et peut risquer d'interférer avec les soins dispensés à la mère après la délivrance.

La notion de don de sang placentaire est ensuite mentionnée sur le carnet de santé de l'enfant, qui est remis à la mère après la naissance. Un document spécifique est apposé directement sur le carnet de santé, indiquant d'informer la banque de sang placentaire de tout problème de santé de l'enfant.

Remarque : En cas de conservation autologue dans une banque commerciale, le personnel de la maternité qui est chargé de collecter le sang placentaire n'est pas toujours formé à cet acte. Les banques commerciales fournissent le plus souvent des trousseaux de prélèvement aux futurs parents, qui les transmettent à l'équipe obstétricale. Les parents sont ensuite chargés du transport et de l'acheminement du prélèvement jusqu'à la banque commerciale.

4.2.2.2.L'acheminement du prélèvement vers la banque de sang placentaire

Après le prélèvement, le sang placentaire doit être acheminé rapidement à la banque de sang placentaire. La banque de sang placentaire indique aux maternités les règles de conservation, notamment de température, des prélèvements jusqu'au moment de leur transport vers la banque de sang placentaire. Le transport est assuré par la banque de sang placentaire et des informations circulent à double sens entre les maternités et la banque. Ainsi, dans le cas de la banque de Grenoble et de la maternité du CHU de Grenoble, un coursier de l'EFS récupère les poches de sang placentaire 2 fois par jour pour les transporter sur le site de la banque. La banque assure le retour des informations concernant le don vers la maternité 24h plus tard. A la banque de sang placentaire de Rennes, le transport est assuré par des navettes de transport dédiées, deux fois par jour pour chaque maternité, et le retour des informations aux maternités est assuré dans les 24h.

La réglementation française impose un délai maximal de 24h entre le moment du prélèvement et la congélation du prélèvement à $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ à la banque (*Arrêté du 16 décembre 1998 relatif au prélèvement de CSH issues de sang placentaire*). Ce délai est essentiel pour maintenir la qualité biologique des CSH et garantir la bonne qualité du greffon (Rubinstein *et al.* 1995). Cette contrainte logistique explique pourquoi les maternités collectrices se concentrent autour des banques de sang placentaire, limitant l'extension possible du RFSP aux aires géographiques proches des banques de sang placentaire. Des études ont montré que ce délai peut être allongé jusqu'à 36h, sans altération notable de la qualité des CSH, mais ces prélèvements sont pour l'instant exclusivement réservés à des fins de recherche (Hubel *et al.* 2003, Moldenhauer *et al.* 2007). Par ailleurs, l'équipe du Pr. Dazey à Bordeaux travaille sur les conditions de culture et la mise au point de nouveaux milieux, qui permettent le maintien de la fonctionnalité des cellules CD34+ pour allonger le délai entre le prélèvement et la congélation de 24 à 72h (Ivanovic *et al.* 2011). Une modification de la législation, portant sur un allongement de ce délai, par exemple de 24 à 36h voire à 72h, pourrait permettre à l'avenir d'élargir la couverture géographique de chaque banque de sang placentaire, d'où l'intérêt de ces travaux de recherche dans la politique de gestion du RFSP.

4.2.3. Le processus de mise en banque d'une USP

Au cours de ma visite de la banque de sang placentaire de Rennes en juin 2011, j'ai pris connaissance du cheminement d'un prélèvement de sang placentaire, depuis sa réception à la banque de sang placentaire jusqu'à son inscription sur le registre FGM (*Figure 21*). Les différentes étapes de transformation effectuées par les techniciens du service de thérapie cellulaire sont récapitulées dans une procédure écrite (*Figure 22*). Cette procédure renseigne sur les documents d'enregistrement qui constituent le dossier de lot et une « *check-list* » reprend l'ensemble des critères de conformité vérifiés tout au long du processus et indique la destination finale du prélèvement (*Figure 23*).

Figure 21 : Processus de mise en banque d'une USP (EFS Bretagne, juin 2011)

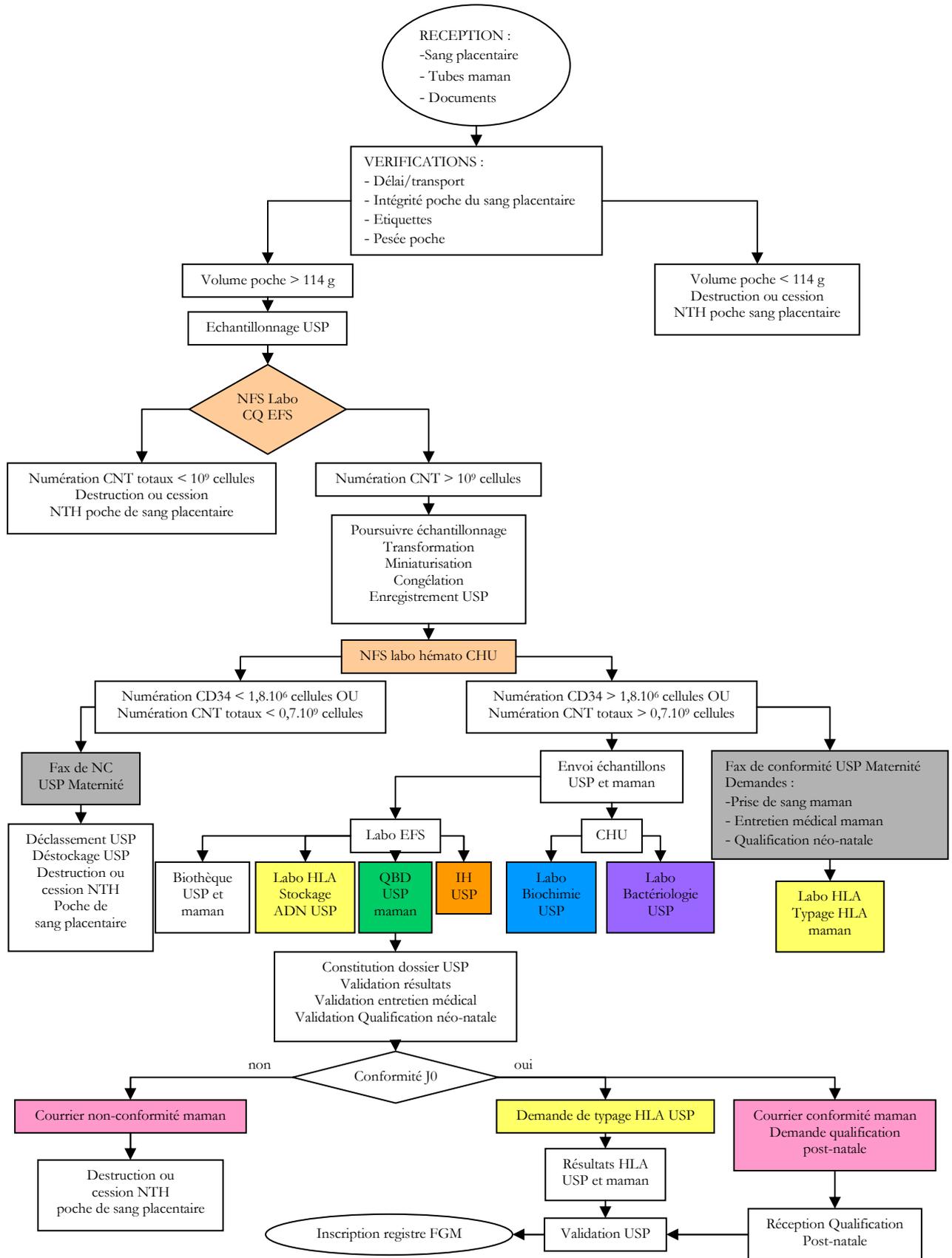


Figure 22 : Transformation d'une USP pour banque (*EFS Bretagne, juin 2011*)

BSP : Banque de Sang Placentaire // CQ : Contrôle Qualité

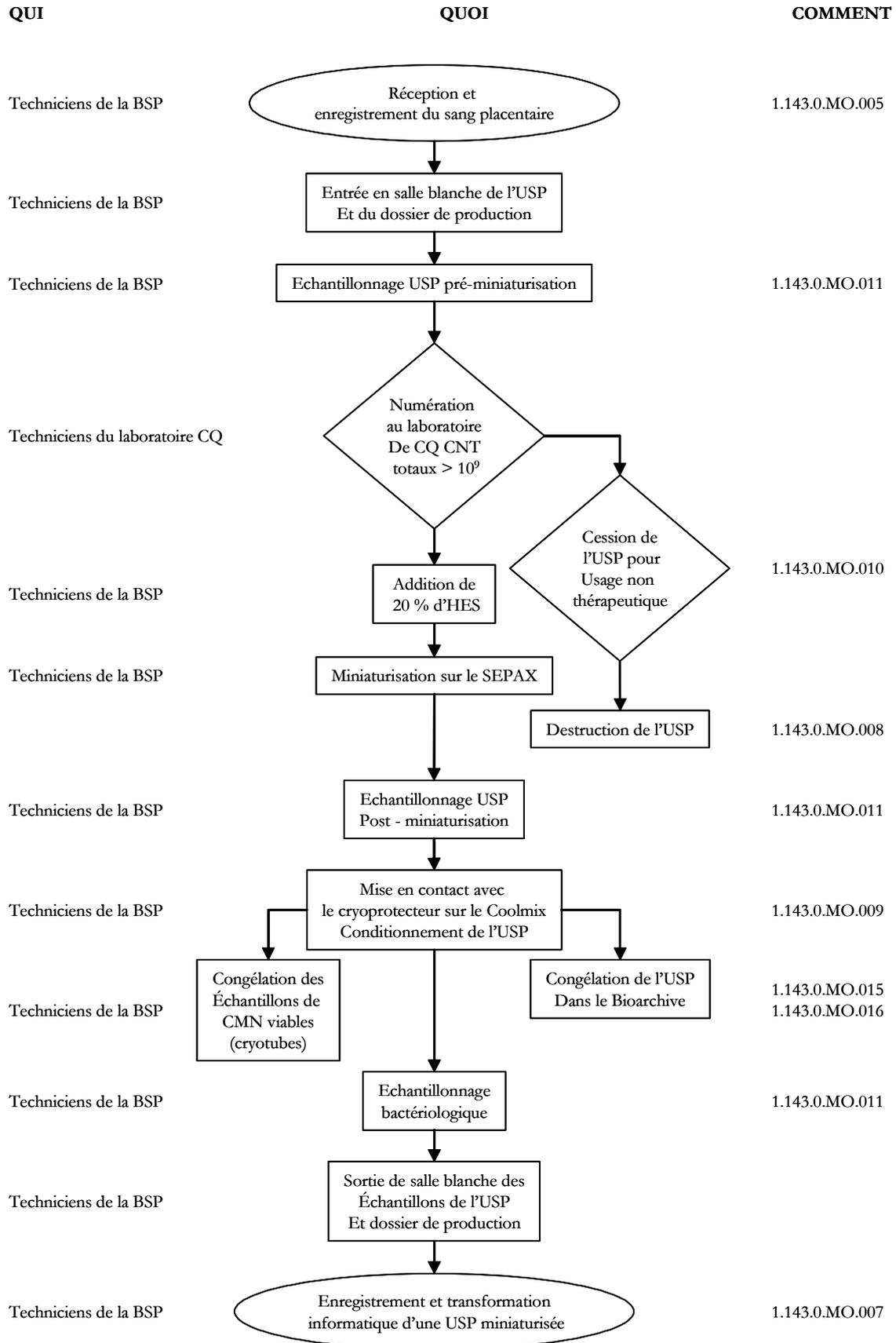


Figure 23 : Validation d'USP en production (*Extrait du document 1.143.0.EN.021-Ve1-28/10/10 de l'EFS Bretagne, juin 2011*)

VALIDATION D'UNITE DE SANG PLACENTAIRE EN PRODUCTION			
N° Prélèvement USP :	Code à barres :	Date :	
Température container : Sonde n° :	T°C min :	T°C max :	Durée si non conforme :
<u>1. A RECEPTION : VERIFICATION DE LA PRESENCE DE :</u>			
Echantillons sanguins maternels : O/N, appel maternité le : date			
Consentement signé : O/N, appel maternité le : date			
Formulaire de prélèvement : O/N			
Concordance des identifiants (tubes – documents – poches) : O/N			
USP conforme : O/N, visa, date			
<u>2. CRITERES DE CONFORMITE A RECEPTION :</u>			
Poche défectueuse/présence de caillots : O/N, si oui : destruction			
Hors norme délai : O/N, si oui, usage scientifique possible			
Contre-indication médicale au prélèvement : O/N, si oui, usage scientifique possible			
Hors norme volume : O/N, si oui, usage scientifique possible			
Autres, préciser			
USP conforme : O/N, visa, date			
<u>3. CRITERES DE CONFORMITE AVANT MINIATURISATION :</u>			
CNT avant miniaturisation conforme : O/N, si oui, usage scientifique possible			
USP conforme : O/N, visa, date			
<u>4. CRITERES DE CONFORMITE EN COURS DE PROCESS</u>			
CD ₃₄ ⁺ / CNT / viabilité, après réduction, conformes : O/N, non applicable (si congélation en sang total)			
Absence de problème technique : O/N			
Courbe de congélation conforme : O/N			
Dossier de lot conforme et signé par le technicien : O/N, visa, date			
<u>5. CONCLUSION</u>			
Conforme en fin de process : O/N			
Usage scientifique : O/N, si oui, cède en frais ou congelé			
Destruction : O/N, si oui, cause (hors norme volume, hors norme numération, hors norme viabilité, autre)			
Décision finale du responsable production : Conforme/Usage scientifique/Destruction			

4.2.3.1. La réception du prélèvement et le contrôle du volume de sang placentaire

Lors de la réception du prélèvement à la banque de sang placentaire, plusieurs vérifications sont effectuées : respect du délai de transport, intégrité de la poche de prélèvement, étiquetage de la poche (*C. Giraud CHU Poitiers 2009, J. De Vos CHU Montpellier 2009*). Après enregistrement du prélèvement, le premier critère de conformité est le volume du prélèvement, contrôlé par pesée de la poche. Les scientifiques estiment actuellement que le volume minimal prélevé susceptible de contenir une dose cellulaire suffisante est de 70 mL pour un usage thérapeutique de l'USP (*C. Giraud CHU Poitiers 2009, J. De Vos CHU Montpellier 2009*). Seuls les prélèvements d'un volume supérieur à 70 mL sont conservés, ce

qui représente 60 % des prélèvements reçus (Tiberghien *et al.* 2009). Ce volume est parfois porté à 80 mL dans certaines banques de sang placentaire (EFS Rhône Alpes 2010). A la banque de Rennes, environ 40 % des prélèvements sont exclus dès ce stade. Dans ce cas, les prélèvements sont détruits avec traçabilité de la destruction, excepté si une demande d'utilisation scientifique de sang placentaire a été faite préalablement. Les recherches scientifiques portent en général sur du sang placentaire frais, non congelé ; les prélèvements exclus pour défaut de volume peuvent ainsi être utilisés à des fins scientifiques, après consentement de la mère.

4.2.3.2. Le contrôle de la numération cellulaire du sang placentaire

Le second critère de conformité du prélèvement de sang placentaire, après son volume, est la numération cellulaire, en Cellules Nucléées Totales (CNT) et en cellules CD34+ (progéniteurs). Le concept de base, qui a permis d'établir la numération cellulaire minimale pour un usage thérapeutique, est l'équivalence entre une USP et un don de moelle osseuse avec la correspondance suivante : 100 mL d'USP à la concentration cellulaire de 2×10^7 par kg de poids corporel correspondent à 1000 mL de moelle osseuse à la concentration cellulaire de 2×10^8 par kg de poids corporel (Broxmeyer *et al.* 2009). Les scientifiques estiment qu'il faut une dose de CNT supérieure ou égale à 3×10^7 cellules par kg de poids corporel et une dose de cellules CD34+ supérieure ou égale à 2×10^6 cellules pour une utilisation thérapeutique optimale d'une USP (C. Giraud CHU Poitiers 2009, J. De Vos CHU Montpellier 2009, EFS Rhône Alpes 2010). A la banque de sang placentaire de Rennes, la numération cellulaire des prélèvements est effectuée en 2 temps :

- 1/ Une numération des CNT au service de thérapie cellulaire dès l'arrivée du prélèvement. Les prélèvements, dont la quantité en CNT est inférieure à 1×10^9 cellules (dose de cellules nécessaire pour effectuer une greffe chez un patient de 50 kg), sont exclus à ce stade. Ils sont alors détruits ou destinés à la recherche scientifique.
- 2/ Pour les prélèvements dont la numération en CNT est correcte en première approche, un échantillon est envoyé au Laboratoire d'Hématologie du CHU de Rennes pour une numération plus précise. Si la dose de CNT est supérieure ou égale à $0,7 \times 10^9$ cellules ou si la dose de cellules CD34+ est supérieure ou égale à $1,8 \times 10^6$ cellules, le prélèvement est déclaré conforme au niveau de la numération cellulaire. Sinon, il est détruit ou destiné à la recherche scientifique.

La première numération permet très rapidement de poursuivre immédiatement le processus de mise en banque si la numération est correcte, ou d'éliminer les prélèvements dont la numération est trop faible. Mais cette technique de numération est assez globale et il n'est pas rare d'obtenir des résultats très différents entre les 2 numérations réalisées sur les prélèvements, ce qui soulève un problème technique que le service de thérapie cellulaire s'emploie à résoudre.

4.2.3.3. La validation biologique et clinique du sang placentaire

Divers examens sérologiques et bactériologiques sont réalisés en parallèle sur le sang placentaire et sur le sang maternel (échantillon de sang prélevé chez la mère par la sage-femme au moment de l'accouchement). Les analyses et les tests de dépistage des maladies transmissibles sont réalisés conformément à la réglementation française en vigueur ; les résultats doivent être négatifs. Les contrôles supplémentaires (EBV, Toxoplasmose et CMV) sont obligatoires. Leur positivité n'est pas un critère d'exclusion, mais une information importante, indiquée sur les registres d'USP, pour l'équipe de greffe lors de la cession du greffon. Les autres tests réalisés sur le sang placentaire sont la richesse en progéniteurs type CFU-GM* (*Colony Forming Unit–Granulocyte Macrophage*) et l'électrophorèse de l'hémoglobine (détection d'une éventuelle anomalie de l'hémoglobine). Un premier typage HLA, au niveau générique, est également effectué, à la fois sur le sang placentaire et sur le sang maternel, avec vérification de la présence d'au moins un haplotype HLA commun entre la mère et le greffon (*C. Giraud CHU Poitiers 2009, J. De Vos CHU Montpellier 2009*).

En parallèle des contrôles biologiques, le prélèvement de sang placentaire est également validé par une qualification néo-natale de l'enfant. Les pédiatres effectuent un examen clinique de l'enfant quelques jours après la naissance (en général 3 jours après la naissance) pour s'assurer de la qualité du don (*Figure 24*). Au terme de ces différentes étapes, le sang placentaire peut être déclaré conforme à J0 (Jour de l'accouchement et donc du prélèvement) et l'USP peut alors être préparée et congelée.

4.2.3.4. La préparation des USP pour leur conservation

La préparation des USP est réalisée, en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de classe D et sous Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de classe A, par des techniciens spécifiquement formés, régulièrement évalués, qui travaillent selon une procédure écrite (Figure 22), puis les USP sont congelées dans l'azote liquide pour leur conservation à long terme (Figure 25).

Figure 25 : Dossier de lot : Miniaturisation et congélation de sang placentaire (Extrait du document 1.143.0.EN.020-Ve2-07/03/11 de l'EFS Bretagne, juin 2011)

DOSSIER DE LOT : MINIATURISATION ET CONGELATION DE SANG PLACENTAIRE

N° prélèvement USP :

Code à barres :

Réception : Date

Conformité à réception : O/N, si non, motif

1. Prise d'échantillons, réalisée par : _____ Date, heure (se reporter au plan d'échantillonnage)

1.1 Pesée de la poche

Poids brut : Poids net (poids brut – 25 g) = P1 :

Avant miniaturisation,

CNT 10⁹/L : CNT 10⁹ totaux :

Si < 1,0x10⁹, usage scientifique ou destruction

Si > ou égal à 1,0x10⁹, poursuivre la miniaturisation

2. Miniaturisation, réalisée par :

2.1 Ajouter 20% HES ; Poids net de sang placentaire x 0,2 = mL d'HES

2.2 Connecter la poche de sang placentaire au kit SEPAX et identifier la poche

2.3 Installer le kit sur l'appareil et démarrer le procédé UCB-HES

2.4 Démontez le kit en fin de procédure (se reporter au plan d'échantillonnage)

2.5 Volume à transmettre au laboratoire d'immunologie : Volume sur le ticket – 0,6 mL = mL

3. Mise en contact avec DMSO, réalisée par :

3.1 Temps nécessaire à l'ajout de la solution cryoprotectrice : minutes

3.2 Température affichée sur le Coolmix : °C (se reporter au plan d'échantillonnage)

3.3 Fabriquer l'échantillon associé et l'étiqueter

3.4 Transférer le greffon et l'échantillon associé dans la cassette métallique, Heure de fin de procédé

4. Congélation, réalisée par :

Heure de début de congélation :

Editer une courbe de congélation à joindre au dossier de lot.

5. Résultats des numérations

	Après miniaturisation	Rendement %
CNT 10 ⁹ /L		
CNT 10 ⁹ totaux		
CD ₄₅ ⁺ 10 ⁹		
CD ₃₄ ⁺ 10 ⁶		
CD ₄₅ ⁺ low%		

6. Liste des équipements

<input type="checkbox"/> PSM 1	<input type="checkbox"/> PSM 3	<input type="checkbox"/> Sepax 1	<input type="checkbox"/> Coolmix 1	<input type="checkbox"/> Bioarchive	<input type="checkbox"/> Nicool 1
<input type="checkbox"/> PSM 2	<input type="checkbox"/> PSM 4	<input type="checkbox"/> Sepax 2	<input type="checkbox"/> Coomix 2		<input type="checkbox"/> Nicool 2

7. Plan d'échantillonnage

Etape du procédé	Volume	Contenant	Type de contrôle	Laboratoire destinataire	Visa
Avant concentration	1 mL sang total	Tube sec rouge	Congélation CMN viables	BSP, biothèque	
	3 mL sang total	Tube sec rouge	Extraction ADN	HLA EFS	
	0,5 mL sang total	Tube sec rouge	NFS	Contrôle qualité EFS	
	0,5 mL sang total	Tube sec rouge	NFS + érythroblastes	HITC CHU	
Après concentration	1 mL culot GR	Tube sec rouge	Groupe sanguin Rh	IHR EFS	
	1 mL culot GR	Tube sec rouge	Electrophorèse de l'hémoglobine	Biochimie CHU	
	5 mL plasma	Tube bouchon jaune	Bilan virologique	QBD EFS	
	5 mL plasma	Tube bouchon blanc	8 paillettes	Biothèque EFS	
	0,6 mL produit final	Tube sec rouge	NFS – CD34 – CD45	HITC CHU	
Après ajout du DMSO	2 x 5 mL plasma	Flacons Bactec	Contrôle bactériologique	Bactériologie CHU	

8. Liste des composants et des consommables

Composant	Fournisseur	Référence	Quantité	N° lot	Date de péremption
HES	Grifols	1000364	50 mL		
DMSO/dextran	Origen	V504007	5 mL		

Composant	Fournisseur	Référence	Quantité	N° lot	Date de péremption
Kit de séparation	Biosafe	CS.530.4	1		
Seringue 1 mL	B. Dickinson	300013	6		
Seringue 5 mL	B. Dickinson	302187	3		
Seringue 10 mL	B. Dickinson	302188	3		
Seringue 20 mL	B. Dickinson	300613			
Aiguilles	Terumo	NEOLUS-NN1925R	12		
Seringue 50 mL	B. Dickinson	300866			
Lame à connexion stérile	Terumo	TSCD WAFERS SC*W017	1		

9. Commentaires

Dossier revu par : nom, visa, date

Responsable de production : nom, visa, date

Tout d'abord, le sang placentaire est miniaturisé selon la technique de miniaturisation des USP (Solves *et al.* 2010). Du plasma et/ou des globules rouges sont éliminés pour ne conserver que la couche leuco-plaquettaire, appelée « *Buffy Coat* ». Certaines banques de sang placentaire n'éliminent que les globules rouges (technique de désérythrocytation), d'autres banques éliminent uniquement le plasma, mais la majorité des banques éliminent à la fois la plus grande partie des globules rouges et du plasma, afin de réduire le prélèvement à un volume final de 20 à 25 mL. Initialement, les USP stockées à la banque de stockage d'Annemasse étaient préparées selon la méthode traditionnelle, c'est-à-dire sans miniaturisation préalable. Dès les années 2003-2004, la technique de miniaturisation s'est généralisée à l'ensemble des banques de sang placentaire. La miniaturisation des prélèvements a pour objectifs d'une part un gain de place de stockage, et d'autre part l'élimination des globules rouges. A la banque de sang placentaire de Rennes, les techniciens utilisent un kit de miniaturisation Sepax® (Figure 26) (Tiberghien *et al.* 2009), qui permet, à partir d'un volume initial de prélèvement de 100 à 200 mL, de recueillir dans une poche de congélation idoine 20 mL de « *Buffy Coat* ». La désérythrocytation est assurée par l'ajout d'HES (*HydroxyEthylStarch*, dérivé chimique de l'amidon) à une concentration finale de 20 %. Cette macromolécule accélère la sédimentation des globules rouges contenus dans le sang

placentaire. Dans le kit de miniaturisation, les globules rouges se déposent dans le fond et le surnageant dépourvu de globules rouges est aspiré vers la poche de congélation (*Figure 27*).

Figure 26 : Kit de miniaturisation SEPAX CS530-4® (*Image extraite de la documentation Biosafé*)

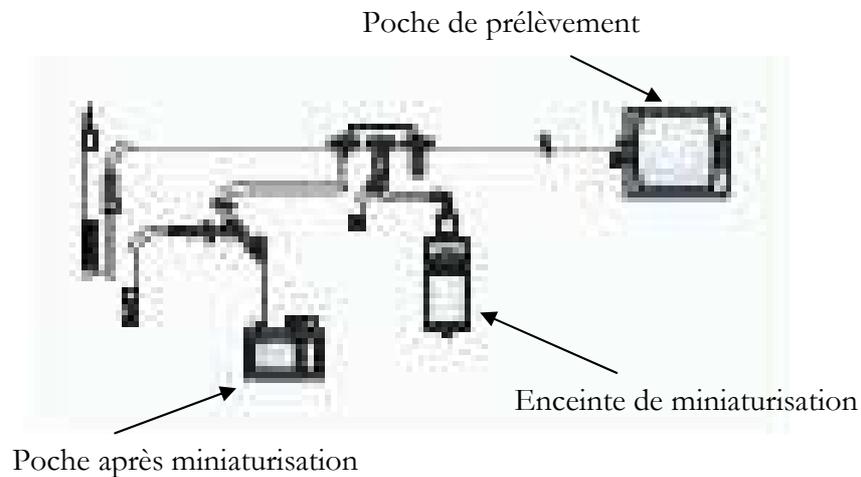


Figure 27 : Les techniques de miniaturisation (*D'après un document de J. De Vos, CHU Montpellier 2009*)

Après miniaturisation dans des petites poches adaptées pour la congélation, deux petits « boudins », contenant des aliquots d'USP, sont préparés sur une des tubulures de la poche. Ces boudins servent aux contrôles réalisés au moment de la cession, après sélection de l'USP. Ils permettent la réalisation de ces analyses, sans ponction directe dans la poche de conservation.



Prélèvement



Après miniaturisation



Après désérythrocytation

Ensuite, une solution de préservation de DMSO-dextran (DiMéthylSulfOxyde-Dextrane, solution de polysaccharide dans un solvant non aqueux) est ajoutée très lentement au « *Buffy Coat* » (10 % DMSO au final). Le DMSO-dextran est un agent protecteur des CSH en vue de leur congélation, qui évite notamment la rupture des membranes cellulaires au moment des changements importants de température. Les poches après miniaturisation et ajout de DMSO-dextran sont insérées dans une enveloppe plastique de protection, avant d'être placées dans des cassettes métalliques individuelles. L'enveloppe de protection s'avère nécessaire, car les USP sont stockées dans l'azote liquide avant la sécurisation des USP ; or la banque doit absolument garantir le parfait isolement des USP en quarantaine et des USP sécurisées au sein

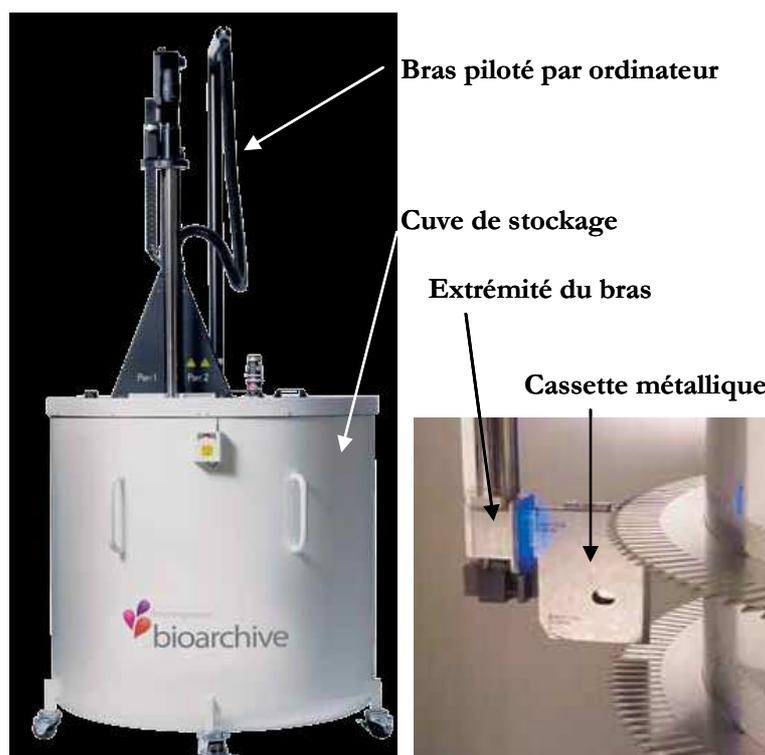
de la cuve de stockage. Aucun contact ne doit avoir lieu entre une USP validée et une USP non sécurisée.

Les USP ainsi préparées sont conservées par cryogénie, dans de l'azote liquide (-196°C), dans des locaux de stockage équipés de systèmes de contrôle et de sécurité. Initialement, les poches de congélation étaient descendues progressivement à -120°C, puis à -196°C où elles étaient stockées jusqu'à la sécurisation des USP. Aujourd'hui, la plupart des banques de sang placentaire, dont celle de Rennes, sont équipées d'un nouveau système, le système BioArchive® (*BioArchive System, Thermogenesis*) (Figure 28). Le système BioArchive®, piloté par ordinateur, permet la congélation simultanée de 2 USP en 30 min avec une première descente des échantillons à -50 °C, puis leur stockage dans une cuve d'azote liquide à -196°C, dont la capacité de stockage est de 3600 USP. Ce système représente un important investissement (coût d'environ 200000 €), mais il offre de nombreux avantages :

- ♣ Congélation simultanée de deux USP ;
- ♣ Enregistrement et contrôle informatique de la courbe de congélation ;
- ♣ Pilotage automatique par ordinateur ;
- ♣ Moins de manipulations des poches par les techniciens dans la salle d'azote ;
- ♣ Absence de choc thermique pour les USP stockées lors de l'entrée ou de la sortie d'un autre échantillon.

Cependant, en cas de problème sur le système, les banques se doivent de maintenir une procédure de congélation dite dégradée, qui permet la congélation des USP par des systèmes non automatisés dans des cuves de stockage classiques.

Figure 28 : Le système automatisé de congélation et de stockage des USP BioArchive® (Images extraites de la documentation *Thermogenesis*)



Les USP peuvent ainsi être conservées dans l'azote liquide pour une durée estimée entre 10 et 15 ans (Broxmeyer *et al.* 1997, 2003). La technique de congélation utilisée semble préserver la qualité des cellules pour plus de 30 ans pour les CSH adultes. Actuellement, les possibilités du maintien des fonctionnalités de ces CSH conservées au-delà de 20 ans demeurent inconnues et aucune date limite de conservation n'est fixée au niveau réglementaire. Aucune étude n'a pu être réalisée, reliant la qualité des CSH des USP à des durées croissantes de conservation, en raison du manque de recul sur ces techniques, qui ne datent que de quelques années. Ces études s'avèrent désormais indispensables, pour déterminer avec exactitude la durée possible de conservation des USP pour leur utilisation thérapeutique.

4.2.3.5. La sécurisation des USP et leur inscription sur le registre France Greffe de Moelle

Après la validation biologique et clinique des USP à J0, les USP devaient être sécurisées 42 jours après la naissance pour être déclarées valides et être inscrites sur le registre FGM (C. Giraud Poitiers 2009). Cette sécurisation, à la fois clinique et biologique, comprenait initialement deux aspects, réalisés au cours de la visite post-natale du 2^{ème} mois :

- ♣ Un entretien médical au sujet de l'enfant pour s'assurer de l'absence de toute pathologie depuis la naissance ;
- ♣ Des contrôles sérologiques de la mère avec l'analyse des mêmes marqueurs qu'au moment de l'accouchement. Une séroconversion entraînait la destruction de l'USP.

Cette quarantaine avait été mise en place pour éviter le risque d'avoir prélevé le sang placentaire pendant une période où l'agent infectieux pouvait être présent chez la mère mais non encore détectable par les techniques sérologiques utilisées.

Le test de validation sérologique et biologique à 6 semaines a rapidement fait l'objet de débats, car il induisait non seulement des surcoûts et un délai assez long entre le prélèvement du sang placentaire et l'inscription de l'USP sur le registre FGM, mais aussi un risque de perte de l'USP, lorsque la mère était indisponible pour ce contrôle. Selon Tiberghien *et al.* en 2009, l'analyse rétrospective de l'activité de la banque de Besançon sur 5 ans révélait le très faible intérêt de ce critère de validation, depuis l'introduction du diagnostic génomique viral au moment du prélèvement. Ainsi, dans un arrêté paru en décembre 2010, la sécurisation des USP a été simplifiée (*Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des CSH issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques*). Les examens sérologiques maternels 42 jours après l'accouchement ne sont désormais plus nécessaires, grâce à la mise en place systématique du diagnostic génomique viral au moment de l'accouchement. En revanche, la qualification clinique de l'enfant 42 jours après l'accouchement demeure obligatoire (*Figure 29*). Ce document est inséré dans le carnet de santé de l'enfant avec un courrier explicatif rappelant à la mère l'importance du retour de ce document pour la conservation de l'USP. Ce document peut être rempli par le médecin

traitant de la famille ou le pédiatre qui suit l'enfant. Il n'est plus nécessaire de revenir à la maternité. Malheureusement, la banque de sang placentaire est souvent dans l'obligation de recontacter la mère pour réclamer ce document, essentiel pour lever la quarantaine et inscrire l'USP sur le registre FGM. La suppression de la sécurisation sérologique de la mère 42 jours après l'accouchement a permis néanmoins d'accélérer le délai entre le prélèvement et l'inscription sur le registre FGM.

Figure 29 : Qualification clinique post-natale (*Extrait du document 1.143.0.EN.019-Ve2-29/04/11 de l'EFS Bretagne, juin 2011*)

QUALIFICATION CLINIQUE POST-NATALE
(Document à remplir et à renvoyer à la banque de sang placentaire)

Identification de l'enfant		Identification de la mère
Nom :		Nom :
Prénom :		Prénom :
Date de naissance :		Nom de jeune fille :
		Date de naissance :

1. Pathologies de la mère depuis l'accouchement :

2. Pathologies de l'enfant depuis la naissance :

- a. Maladie fébrile ou éruption (O/N) ;
- b. Hospitalisation (O/N) ;
- c. Transfusion (O/N) ;
- d. Médicaments (O/N) ;
- e. Herpès (O/N).

3. Examen du nouveau-né au 2^{ème} mois

(A compléter ou photocopie de l'examen clinique du carnet de santé)

- a. Croissance staturo-pondérale normale (O/N) ;
- b. Coloration normale (O/N) ;
- c. Examen pulmonaire normal (O/N) ;
- d. Examen cardio-vasculaire normal (O/N) ;
- e. Examen neurologique et réflexes normaux (O/N) ;
- f. Examen abdominal normal (O/N) ;
- g. Aires ganglionnaires normales (O/N) ;
- h. Absence d'anomalies morphologiques (O/N) ;
- i. Développement psychomoteur normal (O/N) ;
- j. Vaccinations effectuées (O/N).

4. Conclusion

- a. Infection (O/N) ;
- b. Malformation (O/N) ;
- c. Maladie hématologique (O/N) ;
- d. Tumeur (O/N) ;
- e. Atteinte neurologique (O/N) ;
- f. Déficit immunitaire primaire (O/N) ;
- g. Maladie métabolique (O/N).

Date de l'examen clinique :

Nom du médecin :

Signature :

Après la levée de la quarantaine, une confirmation du typage HLA de la mère et de l'enfant est réalisée. Au début de la collecte des USP, le typage HLA des prélèvements était identique à celui pratiqué pour les donneurs de moelle osseuse ou de sang périphérique, c'est-à-dire un

typage HLA-A, B, DR et DQ générique (Tiberghien *et al.* 2009). Le typage HLA-DR allélique n'était effectué que lors de la sélection d'une USP pour la greffe. En 2008, pour accélérer la sélection des USP et réduire le délai entre la sélection et la greffe, le protocole de typage HLA a été modifié pour réaliser un typage HLA-DR sur l'ensemble des USP inscrits au registre FGM, mais le typage générique ou allélique des loci HLA-C et DQ n'est pas effectué.

Au terme de la sécurisation des USP, l'USP validée est inscrite avec l'ensemble de ses caractéristiques sur le registre FGM. Elle devient ainsi disponible pour une greffe allogénique, en France ou dans le monde. Les USP ne sont pas toutes validées, seuls 30 % d'entre elles sont validées en bout de chaîne (*Dossier de presse de l'EFS-CHU Grenoble 2009*). D'après l'EFS, 40 % des unités prélevées sont refusées à cause d'un volume prélevé trop faible ; 10 % en raison d'une numération cellulaire trop faible ; 2 % à l'issue du contrôle sérologique révélant des anomalies biologiques ; 4 % à la suite d'un contrôle bactériologique positif ; 6 % à cause d'incidents techniques, retrait de consentement, etc.

4.2.4. La cession des USP en vue d'une greffe allogénique

Chaque USP validée est inscrite, avec l'ensemble de ses caractéristiques (dont les résultats du typage HLA), sur les fichiers nationaux et internationaux des donneurs, gérés par le registre FGM au sein de l'ABM. L'interrogation des fichiers est déclenchée par l'équipe de greffeurs et se fait sur le même mode que celui utilisé pour les fichiers de donneurs de CSH. La recherche d'une USP pour le patient doit prendre en compte le degré de compatibilité du typage HLA entre le donneur et le patient. Lorsqu'une USP a été sélectionnée, FGM avertit la banque de sang placentaire pour convenir de la date et des modalités de son transport, celui-ci s'effectuant toujours à -150°C grâce à des containers spéciaux. La cession de l'USP, c'est-à-dire sa libération et sa distribution, fait l'objet d'une ordonnance médicale nominative avec traçabilité de l'USP et suivi de la greffe.

Les recommandations actuelles sur les critères de sélection des USP concernent les aspects suivants (Gluckman et Rocha 2006) :

- ♣ Compatibilité de groupes sanguins (système ABO).
- ♣ Compatibilité HLA de 6/6, 5/6 ou 4/6 : Les standards incluent les types HLA A et B génériques et DR allélique avec une compatibilité maximale de 6/6 et une incompatibilité possible jusqu'à 4/6, l'incompatibilité devant porter préférentiellement sur l'allèle I (Kamani *et al.* 2008). Le degré d'incompatibilité est relié avec un risque croissant de rejet de la greffe ou de GVHD (Gluckman et Rocha 2006). Par ailleurs, une étude a relaté un effet favorable d'une incompatibilité KIR anti-donneur lors d'une greffe d'USP dans le cas des leucémies myéloïdes (Willemze *et al.* 2009). Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur ce point, il paraît logique qu'un meilleur niveau de compatibilité HLA (tendant vers 6/6) soit corrélé à un meilleur résultat de la greffe (Petersdorf 2008).

- ♣ La dose cellulaire en CNT.
- ♣ Le nombre d'USP (1 ou 2) à greffer en fonction du poids du receveur.

Plusieurs de ces critères sont reliés entre eux. Ainsi, dans le cas d'une double greffe d'USP, il est préconisé une compatibilité HLA minimale de 4/6, à la fois entre chaque USP et le receveur, et entre les 2 USP greffées. De même, l'incompatibilité HLA est d'autant mieux tolérée que la dose cellulaire est élevée. Par ordre de préférence, les critères de sélection des USP sont alors les suivants (Gluckman et Rocha 2006) :

- 1/ Compatibilité HLA 6/6 et $> 3 \times 10^7$ CNT par kg de poids corporel ;
- 2/ Compatibilité HLA 5/6 et $> 4 \times 10^7$ CNT par kg de poids corporel ;
- 3/ Compatibilité HLA 4/6 et $> 5 \times 10^7$ CNT par kg de poids corporel.

Après la sélection de l'USP, avant la cession, plusieurs analyses sont effectuées sur un échantillon désolidarisé de l'USP : le contrôle de la viabilité cellulaire, le typage HLA de classe I et la quantification des CFU-GM (Tiberghien *et al.* 2009). En pratique, ces analyses sont réalisées sur la fraction de l'USP contenue dans les « boudins » préparés sur la poche de congélation (*Figure 27*), pour éviter de prélever directement dans la poche de congélation de l'USP. Après sa sélection, l'USP est cédée et devient un greffon.

4.3. Les aspects économiques associés au don de sang placentaire

4.3.1. Le financement des banques de sang placentaire

La création et le fonctionnement d'une banque de sang placentaire exigent un investissement financier important, en termes d'équipement, de logistique et de frais de personnel. Au départ, la banque de sang placentaire collecte, analyse, valide et inscrit des USP, mais il lui faut un certain temps de fonctionnement avant qu'elle ne commence à pratiquer des cessions d'USP, donc à percevoir une rentrée financière. Elle est donc initialement déficitaire, car elle doit atteindre un certain nombre de cessions pour parvenir à équilibrer son budget.

La création des banques de sang placentaire bénéficie d'un soutien financier de l'ABM, qui planifie un financement pluriannuel basé sur une diminution progressive des aides financières au fur et à mesure de l'accroissement des cessions d'USP. Ainsi, pour son lancement, la banque de sang placentaire de Rennes a été financée à hauteur de 150000 € par l'ABM, et par la contribution de 3 autres partenaires, la Communauté d'Agglomération de Rennes Métropole (à hauteur de 50000 €) et 2 associations, l'Association pour le Développement de l'Hématologie-Oncologie et Leucémie Espoir, chacune à hauteur de 25000 €.

Après leur création, l'ABM soutient financièrement le fonctionnement des banques de sang placentaire, à hauteur de 2000 € par USP mise en banque. Ce soutien financier a été programmé par l'ABM jusqu'en 2013, mais pour l'instant aucune information n'est disponible sur les éventuelles aides financières qui seraient accordées par l'ABM aux banques au-delà de 2013 (*EFS Bretagne, juin 2011*). Cette absence de données pose un problème pour

les banques récemment créées. En effet, les instances réglementaires estiment qu'il faut un délai de 8 à 10 ans pour qu'une banque de sang placentaire puisse atteindre son autonomie financière. Ainsi, dans le cas de la banque de sang placentaire de Rennes, en 2013, cette banque aura seulement 3 ans d'existence et ne sera donc probablement pas autonome financièrement. Comment pourra-t-elle remplacer cette contribution financière de l'ABM ? L'EFS pourra-t-il assumer seul, dans le cadre de l'ensemble de ses missions, l'intégralité du fonctionnement de ses banques de sang placentaire ? Ces questions se posent pour plusieurs banques de sang placentaire, puisque le RFSP s'est considérablement développé au cours des années 2009 et 2010, suite à la demande de l'ABM. Ainsi, par le passé, plusieurs banques de sang placentaire ont déjà dû interrompre leurs activités, faute de financement et de cessions suffisants (Marseille, Paris Saint Louis). Les instances gouvernementales doivent assurer le fonctionnement financier de ces structures, dont elles ont souhaité et soutenu la création. L'enjeu de santé publique que constitue le don de sang placentaire requiert cette implication financière des institutions nationales, pour préserver et garantir la pérennité du don anonyme, gratuit et altruiste, dans le cadre de banques strictement publiques et à but non lucratif.

4.3.2. Le financement du don de sang placentaire dans les maternités collectrices

Pour inciter les maternités à rejoindre le RFSP et à collecter le sang placentaire, les banques de sang placentaire doivent prendre en charge l'ensemble des aspects financiers liés au prélèvement de sang placentaire : formation des sages-femmes, achat des équipements et du matériel dédiés au prélèvement, fourniture de la documentation (supports de formation pour le personnel médical, brochures d'information destinées aux femmes enceintes, enregistrements). Ainsi, les conventions entre la banque de sang placentaire de Rennes et les 3 maternités rennaises, privées et publiques, stipulent une compensation financière en 2 étapes :

- 1/. Six mois d'un salaire de sage-femme à temps plein en milieu de carrière. Cette 1^{ère} phase a finalement été prolongée de 2 mois, soit une durée totale de 8 mois ;
- 2/ Un forfait de 83 € par prélèvement réceptionné à la banque de sang placentaire, que ce prélèvement soit finalement inscrit sur le registre FGM ou non. Ce forfait couvre non seulement le temps passé par le personnel médical pour recueillir le consentement de la femme enceinte et pour réaliser le prélèvement du sang placentaire, mais aussi les coûts de fonctionnement du matériel et les consommables. Cette rémunération, versée quelle que soit la destination finale de l'USP, nécessite une surveillance accrue de la banque de sang placentaire sur les pratiques de prélèvement dans les maternités. La qualité de chaque prélèvement doit toujours rester la priorité absolue devant la quantité de prélèvements. Or cet aspect pourrait être négligé, lorsque que le mode de financement est basé sur la quantité de prélèvements et non pas sur leur qualité.

La compensation financière versée par les banques de sang placentaire semble être une condition *sine qua non*, pour s'assurer de l'adhésion des maternités au prélèvement de sang placentaire, surtout lorsqu'il s'agit de maternités privées. Les maternités de la FGS se

distinguent sur ce point, car elles effectuent les prélèvements de sang placentaire sans contrepartie financière, dans le cadre de l'implication de la FGS dans la promotion du don de sang placentaire. Parallèlement, l'AP-HP finance au sein de ses maternités associées l'équivalent d'un salaire à mi-temps d'une sage-femme pour couvrir l'ensemble des frais générés par le don de sang placentaire. Une harmonisation nationale du financement des maternités (publiques et privées) s'avère nécessaire pour favoriser l'adhésion de nouvelles maternités au RFSP, mais aussi pour limiter les tractations financières qui peuvent avoir lieu lors du rattachement d'une nouvelle maternité. Le don de sang placentaire demeure un enjeu de santé publique, dont les dépenses doivent être compensées de manière uniforme et équitable.

4.3.3. Des coûts de production et de conservation d'une USP à la valeur économique d'un greffon

Les coûts de production et de conservation d'une USP englobent les coûts liés au prélèvement (compensation financière versée aux maternités), les coûts de préparation d'une USP pour mise en banque (transformation, congélation), l'ensemble des analyses biologiques et cliniques sur la mère et l'enfant, ainsi que les frais de conservation de l'USP. Les examens sanguins de la mère et de l'enfant représentent une part non négligeable des frais à la charge de la banque de sang placentaire. Puisque les USP peuvent être exclues de la conservation pour non-conformité à différentes étapes du processus, les banques minimisent le nombre d'analyses inutiles, en ne pratiquant les examens nécessaires qu'après chaque étape de validation du processus. Par exemple, à la banque de sang placentaire de Rennes, les typages HLA de la mère et de l'enfant ne sont réalisés que lorsque l'USP est validée, mais avant le retour de la qualification clinique post-natale du bébé. Dans d'autres banques, les typages HLA ne sont effectués qu'après cette qualification 42 jours après l'accouchement, ce qui entraîne une augmentation du délai entre le prélèvement et l'inscription au registre FGM. Le compromis recherché ici est un équilibre entre, d'une part la minimisation du délai entre le prélèvement et l'inscription, et d'autre part la limitation des examens biologiques inutiles en raison d'une non-conformité de l'USP. Malgré les enjeux de santé publique du sang placentaire, les banques de sang placentaire sont ainsi dans l'obligation de répondre à une certaine logique économique, pour fonctionner et équilibrer leur budget. Au niveau des coûts de conservation des USP, les études mettent en évidence qu'ils sont étroitement liés à la taille de la banque de sang placentaire, mais aussi à l'optimisation des procédés de conservation. L'EFS indique que ce coût est passé de 2144 € en 2004 à 1962 € en 2008 (Katz et Mills 2010).

Sur un plan économique, la haute qualité des USP collectées en France constitue un intérêt. La France présente en effet l'un des taux les plus élevés de validation des USP, associé à des critères de qualité parmi les plus contraignants dans le monde. *A contrario*, ses tarifs d'USP restent modérés, en moyenne 10000 € pour une USP française, contre 20000 à 25000 € au

niveau mondial (*Tableau 30*). Pour les pays étrangers, les USP françaises présentent donc des avantages à la fois qualitatifs et économiques, ce qui explique la position forte de la France parmi les pays exportateurs d'USP dans le monde.

Tableau 30 : Tarifs d'une cession d'USP (Hors frais de transport)

Références	France	Monde
C. Giraud, CHU Poitiers Novembre 2009	10000 €	Espagne : 24000 € Belgique : 17000 € Etats-Unis : 19000 € Chine : non exportables
EFS Ain Début 2010	8301 €	Suisse : 18000 € Pays-Bas : 22000 € Espagne : 22459 €

A l'image de nombreux autres pays dans le monde, la France applique une différence tarifaire entre les USP exportées (13725 € hors frais de transport) et les USP greffées sur le territoire français (7867 €) (*EFS Bretagne Novembre 2010*). Les USP inscrites sur les registres internationaux sont disponibles pour l'ensemble des équipes de greffe reconnues dans le monde. Comme les USP sont sélectionnées par les équipes de greffe elles-mêmes, selon des critères biologiques et médicaux, les banques de sang placentaire ne peuvent en aucun cas privilégier une cession à l'étranger par rapport à une cession en France. En revanche, le risque existe qu'une équipe de greffe soit contrainte, pour des raisons économiques, de sélectionner une USP moins coûteuse qu'une autre et que le tarif des USP devienne dans certains pays un critère de sélection des USP. La variabilité des tarifs des USP dans le monde constitue, à l'image de la variabilité des critères de qualité des USP, un nouvel argument en faveur de la nécessité d'une harmonisation mondiale du don de sang placentaire. Il apparaît en effet que le don de sang placentaire est un enjeu de santé publique, qui dépasse le cadre national et qui doit être supervisé et homogénéisé à l'échelle internationale.

4.4. La communication et la promotion du don de sang placentaire

Actuellement, les femmes enceintes disposent d'un certain nombre d'informations sur le don de sang placentaire relayées par différents acteurs (gynécologues obstétriciens, sages-femmes, puéricultrices, associations, ...) ou supports de communication (brochures, articles de presse, sites internet, émissions de télévision, ...). La question se pose de limiter ou d'étendre la communication autour du don de sang placentaire et l'information destinée aux femmes enceintes. Un flux intense et non contrôlé d'informations peut conduire, non seulement à faire circuler des informations erronées, mais aussi à provoquer un afflux de femmes enceintes candidates au don incompatible avec les structures de collecte et de stockage actuelles. Comme le recueil systématique du sang placentaire n'est pas un objectif des autorités de santé, il semble préférable que l'information autour du don de sang placentaire reste dans un

cadre professionnel et relativement contrôlé pour éviter toute dérive et ainsi privilégier la qualité et la véracité de l'information à sa quantité.

4.4.1. La communication grand public et la position des femmes enceintes

Le don de sang placentaire fait partie des sujets abordés dans les forums internet de discussion des femmes enceintes, dans les émissions de télévision spécialisées (*Les Maternelles*, France 5 en 2010 ; *Magazine de la Santé*, France 5 en 2010), ainsi que sur les sites internet commerciaux des acteurs de la puériculture et de la péri-natalité (9 mois (www.neufmois.fr, 2011), Top Santé (www.topsante.com, 2011) ou Côté Mômes (www.cote-momes.com, 2011)). L'ensemble des informations échangées ou énoncées par ces sites échappe totalement au contrôle des autorités de santé en charge de la gestion du don de sang placentaire en France. De plus, les échanges sur les sites internet ne se limitent pas au cas français, certains forums et sites peuvent ainsi débattre et commenter sur la comparaison des situations dans différents pays européens. La plupart des sites internet font référence à des avis d'experts scientifiques, mais la reconnaissance scientifique et la neutralité de ces experts ne sont pas garanties. Comme dans tout contexte sujet au débat, le sang placentaire engendre des avis contraires, parfois de la part de professionnels de santé ou de scientifiques qui s'opposent au cadre réglementaire français et qui peuvent trouver écho sur ces sites internet privés. De même, certaines banques commerciales peuvent faire circuler des informations, voire de la publicité, sur ces sites internet ou intervenir sur les forums de discussion des femmes enceintes. Par exemple, la banque commerciale suisse *Swiss Stem Cell Bank* démarché les femmes enceintes sur les sites commerciaux de périnatalité, via des encarts publicitaires (www.stembank.ch, 2011). Lorsque la femme enceinte sélectionne le lien vers la banque, elle choisit son pays d'origine (France), et elle obtient la page d'accueil suivante : « *Vous attendez un enfant ? Aujourd'hui vous disposez d'une opportunité en plus pour protéger son futur. Si vous attendez un enfant, vous savez combien le futur est important. Et vous savez que le futur de votre enfant dépend aussi des choix que vous ferez aujourd'hui. Les CS présentes dans le cordon ombilical au moment de la naissance sont un patrimoine unique et irremplaçable : les conserver est un choix responsable* ». Elle peut alors obtenir une documentation en ligne, remplir un formulaire de contact électronique, sans qu'aucune mention n'indique le caractère illicite des banques commerciales sur le territoire français. De même, la banque *Vita34* en Allemagne recrute ses donneurs par l'intermédiaire du site internet de *Vita34* (www.vita34.de, 2011) et à travers la presse écrite. Il semble essentiel que les autorités réglementaires françaises et/ou européennes exercent une veille active sur les données et informations en libre accès aux femmes enceintes, et plus particulièrement sur les sites internet. De même, un contrôle de la publicité des banques commerciales doit être instauré à un niveau supranational, pour limiter la circulation d'informations erronées sur le don de sang placentaire.

Dans le monde, quelques études ont porté spécifiquement sur l'attitude des femmes enceintes envers le don de sang placentaire. Au Canada, dans le cadre d'un sondage (Danzer *et al.* 2003), 86 % des femmes enceintes interrogées ont indiqué qu'elles s'adresseraient à une banque publique pour la conservation du sang placentaire, tandis que 14 % ont indiqué qu'elles s'adresseraient plutôt à une banque privée. Pour les femmes qui privilégiaient le don public, l'altruisme et les frais associés aux banques privées faisaient partie des motifs de leur décision. En ce qui concerne les autres utilisations potentielles des dons de sang placentaire, 67 % des femmes consentiraient à la conservation du sang placentaire à des fins scientifiques de recherche ; 39 % pour la recherche en thérapie génique ; et 33 % pour la formulation de nouveaux médicaments. En Suisse, un questionnaire anonyme, distribué aux femmes 6 mois après un don de sang placentaire à visée allogénique, portait sur les questions suivantes : les attitudes éthiques et affectives à la suite d'un don de sang placentaire, les préoccupations au sujet de la recherche et des essais génétiques, ainsi que sur la volonté de procéder à nouveau à un don de sang placentaire dans le cadre d'une prochaine grossesse. La plupart des femmes (96,1 %) ont indiqué qu'elles seraient disposées à procéder à nouveau à un don de sang placentaire, tandis que toutes les femmes ont indiqué être certaines d'avoir effectué un acte éthique. De même, dans une étude réalisée pour la FGS en 2008, 79 % des femmes en âge de procréer (988 femmes de 18 à 34 ans représentatives de la population française) se déclarent prêtes à faire don du sang placentaire de leur enfant.

Peu d'informations restent disponibles actuellement sur l'attitude des femmes enceintes envers le don de sang placentaire et de nombreuses questions peuvent se poser :

- ♣ Quel moyen de communication est le plus approprié pour informer les femmes enceintes de l'existence du don de sang placentaire ?
- ♣ Quels professionnels de santé sont les plus compétents ou les mieux placés pour effectuer cette communication ? La communication doit-elle impliquer un seul ou plusieurs corps de professionnels de santé ?
- ♣ Les informations disponibles actuellement sont-elles pertinentes ? Les supports de communication sont-ils adaptés ?
- ♣ Quelle est la place de l'éthique dans le don de sang placentaire ?
- ♣ En cas de refus, quels sont les motifs ?
- ♣ La volonté de donner le sang placentaire peut-elle devenir un critère de choix d'une maternité pour l'accouchement ?
- ♣ Les femmes enceintes candidates au don de sang placentaire avaient-elles connaissance de cette possibilité avant d'en être informées ?
- ♣ Existe-t-il une population sensibilisée au don de sang placentaire (histoire de vie, contexte socio-économique, ...) ? Au contraire, existe-t-il des populations totalement insensibles à cette démarche (raisons religieuses, éthiques, ...) ?

Au-delà de ces questions qui semblent essentielles pour garantir le respect des valeurs éthiques du don de sang placentaire en France, quels peuvent être les moyens pour y répondre ? Faut-il réaliser une enquête systématique post-don ? Faut-il faire remonter les

informations recueillies par les différents acteurs de santé ? L'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES), dont l'une des missions principales est l'éducation à la santé en France, serait sans doute l'organisme le plus apte à sensibiliser la population française au don de sang placentaire dans le cadre d'un don anonyme, altruiste et gratuit à visée allogénique. Des études et des actions de communication pourraient être envisagées en collaboration avec l'ABM et impliquant les professionnels de santé concernés. En conclusion, les femmes enceintes sont dans leur grande majorité prêtes à donner le sang placentaire de leur enfant. Leur réceptivité à cette démarche les place dans une situation de fragilité et de dépendance par rapport à l'information qu'elles reçoivent. Elles constituent des « proies » faciles pour la publicité des banques commerciales, si les informations données par les professionnels de santé pour le don allogénique n'interviennent pas assez tôt dans leur grossesse. En 2010, l'ABM avait basé sa politique de communication sur une logique d'information et non pas de promotion du don (*Rapport annuel ABM, 2010*). En 2011, elle a établi une stratégie de promotion du don, en parallèle du développement du RFSP. Cette stratégie s'appuie sur une communication locale et/ou régionale autour des réseaux de maternités collectrices, pour ne pas risquer de développer des sentiments de frustration des femmes enceintes dans les zones géographiques non couvertes par le RFSP.

4.4.2. L'intervention des différents acteurs de santé

4.4.2.1. Dans les banques de sang placentaire : Les pharmaciens et les médecins biologistes

L'EFS occupe une position d'acteur majeur dans l'organisation du don de sang placentaire, depuis l'information des familles jusqu'à la cession des USP, ce qui constitue un atout considérable pour convaincre les femmes enceintes. Par ailleurs, son rôle de monopole dans le don de sang le place comme le 1^{er} acteur susceptible de promouvoir le don de sang placentaire, notamment auprès de la population des donneurs de sang, puisque le sang placentaire peut être apparenté au sang périphérique. Ainsi, il serait envisageable d'intégrer, au document général d'information sur le don de sang, des informations relatives au don de sang placentaire, pour sensibiliser les donneuses de sang, en amont de leur grossesse. Parallèlement, d'autres banques de sang placentaire sont gérées par des CHU. Les informations et la sensibilisation des femmes enceintes ne sont alors pas uniformisées, mais sont spécifiques de chaque banque de sang placentaire. Par exemple, lors de son ouverture, la banque de sang placentaire du CHU de Montpellier a élaboré sa propre plaquette d'information pour les femmes enceintes, le livret d'accueil (*Figure 31*), ainsi qu'un livret de promotion pour les professionnels de santé. Cette communication est localisée et ne peut se prévaloir du poids national d'un organisme comme l'EFS.

Figure 31 : Livret d'accueil de la banque de sang placentaire du CHU de Montpellier

Les Banques de Sang Placentaire en France

Seules sont autorisées en France les banques publiques pour conservation allogénique, c'est à dire pour des dons anonymes et gratuits en faveur de patients non apparentés aux donneurs.

Les Banques de Sang Placentaire sont regroupées en un Réseau Français du Sang Placentaire (RFSP).

- Banque de sang placentaire**
 - Besançon
 - Bordeaux
 - Créteil
 - Lilles
 - Lyon/Grenoble
 - Marseille
 - Montpellier
 - Nancy
 - Paris
 - Poitiers
 - Rennes
- Sites de stockage**
 - Annemasse

* EFS = Etablissement Français du Sang

Contacts Banque de Sang Placentaire : CHRU Montpellier/ Réseau Régional de Maternités

- Pr JF Schwed (BSP)**
Directeur de la Banque de Sang Placentaire
jf-schwed@chu-montpellier.fr
- Dr M Baudard (BSP)**
Responsable Médical, Coordinateur des Sites de Prélèvement
m-baudard@chu-montpellier.fr
- Dr J De Vos (BSP)**
Responsable Production
j-devos@chu-montpellier.fr
- Pr JF Elaou (BSP)**
Responsable Centre Donneur/ Interfaces Registre
jf-elaou@chu-montpellier.fr
- Mme V Durozard (BSP)**
Responsable Qualité
v-durozard@chu-montpellier.fr
- Pr P Boulet (ADV)**
Responsable du Site de Prélèvement du CHRU de Montpellier
l-reyftmann@chu-montpellier.fr
- Pr P Mares (Carêmeau)**
Responsable du Site de Prélèvement du CHRU de Nîmes
pierre.mares@chu-nîmes.fr
- MP Maurette (BSP)**
Responsable du Site de Prélèvement de la Clinique St Roch
p.maurette@cl-st-roch.fr
- M.J.L Bonneton (BSP)**
Responsable du Site de Prélèvement de la Clinique Clémentville
bonnetonj@clinique-clémentville.com
- Mme E Savoye (BSP)**
Sage Femme Référente
- Mme C Giordani**
Responsable du site de prélèvement de la Polyclinique Grand Sud
- Secrétariat de l'Unité de coordination de la BSP**
04 67 33 75 98
bsp@chu-montpellier.fr

Site Internet du CHRU : www.chu-montpellier.fr

LIVRET D'ACCUEIL

Banque de Sang Placentaire
Responsable : **Pr Jean-François SCHVED**

Réseau Régional de Sites de Prélèvement
Maternité Arnaud de Villeneuve
Maternité Carêmeau
Clinique Clémentville
Polyclinique Saint-Roch
Polyclinique Kernal - Kennedy
Polyclinique Grand Sud

Banque de sang placentaire du CHRU de Montpellier

Pôle Biologie Pathologie
Pôle Naissance et Pathologies de la Femme

Hôpital Saint Eloi
80, avenue Augustin Bliche
34295 Montpellier cedex 9

A quoi sert la Banque de Sang ?

Le don de cellules souches hématopoïétiques pour la réalisation de greffes chez des patients atteints de maladies graves (leucémies, lymphomes, myélomes, aplasies médullaires, thalassémie, drépanocytose...) a été déclaré Grande Cause Nationale 2009.

Le sang placentaire recueilli par ponction du cordon ombilical après accouchement et section du cordon contient des cellules souches hématopoïétiques qui peuvent être utilisées pour greffer des patients ne disposant pas de donneur compatible.

L'activité de la BSP du CHRU de Montpellier a débuté en mars 2010.

Ce projet du **CHRU de Montpellier et du réseau régional de maternités partenaires**, permet à la région Languedoc-Roussillon de participer activement à l'effort de collecte et de stockage national et à l'essor de la greffe de cellules souches hématopoïétiques issues de cordons.

La **Banque de Sang Placentaire** du CHRU de Montpellier est placée sous la direction du Pr Jean-François Schwed, chef de service du Laboratoire d'Hématologie. L'Unité de Coordination de la Banque est située sur le site de l'Hôpital St Eloi.

Les atouts de la Banque de Sang Placentaire du CHRU de Montpellier

- L'existence au sein du CHRU de toutes les structures nécessaires pour garantir la qualité et la sécurité sanitaire des unités de sang placentaire.
- Des actions de promotion du don de cellules souches hématopoïétiques.
- Un réseau régional de maternités publiques et privées.
- La motivation et l'implication du personnel médical et paramédical des maternités.
- L'expertise de l'Unité de Thérapie Cellulaire, de l'Unité d'Immunogénétique, et du Centre Donneur du CHRU.
- Une Unité de Coordination et un Comité de Pilotage définissant les orientations médicales et scientifiques.
- L'investissement de la région Languedoc-Roussillon dans le domaine des biothérapies, de la recherche sur les cellules souches, la médecine régénératrice et les cellules de l'immunité.



Les étapes du développement

Septembre 2009 : début d'une campagne d'information et de promotion du don auprès des femmes enceintes, et formation des sages-femmes à la ponction de cordon ombilical.

Mars 2010 : début des prélèvements de sang placentaire au sein des maternités montpellieraines.

Prélevées dans les différentes maternités, les unités de sang placentaire ont acheminées vers l'Unité de Thérapie Cellulaire du CHRU de Montpellier pour y être transformées et stockées. Après réalisation des tests contrôlant la qualité des prélèvements, l'Unité d'immunogénétique du CHRU a en charge l'inscription sur le Registre France Greffe de Moelle des unités de sang placentaire qui ont ainsi mises à la disposition des médecins greffeurs.

L'objectif est de mettre à disposition des greffeurs **plus de 800 unités de sang** placentaire par an, dès l'issue de la troisième année.

Février 2011 : début des prélèvements au sein des maternités nîmoises.

La grande majorité des banques de sang placentaire sont gérées par l'EFS. Le service de communication de l'EFS élabore et met à disposition des banques de sang placentaire divers documents d'information destinés aux femmes enceintes, autour d'un titre central « *Le sang de cordon : Un don précieux* » (Figure 32) :

- ♣ Des affiches de différents formats, intitulées « *Le sang de cordon, Un don précieux* » avec la mention « *Parlez-en à votre médecin gynécologue* ». Ces affiches peuvent être mises en place chez les gynécologues de ville ou dans les services de consultation des maternités. Les professionnels de santé concernés sont-ils informés de l'existence de ces supports d'information ? Si oui, cette information est-elle systématique, à quelle fréquence, par quel moyen de communication ? L'ouverture d'une nouvelle banque de sang placentaire ou le rattachement d'une nouvelle maternité fait-elle l'objet d'une campagne d'information auprès des professionnels de santé qui peuvent être impliqués ?
- ♣ Un dépliant d'information pour les femmes enceintes, expliquant les enjeux du don, le déroulement d'un don, et une prévention par rapport aux risques des banques commerciales. Les items repris dans ce dépliant sont extraits de la notice explicative élaborée par l'ABM et le RFSP (Figure 16). Quels sont les lieux où les femmes enceintes peuvent se procurer ces dépliants ? Sont-ils en libre accès ? Ou bien sont-ils systématiquement remis par un professionnel de santé ? Si oui, ce professionnel a-t-il toujours été préalablement sensibilisé au don de sang placentaire ?
- ♣ Le document remis aux femmes enceintes ayant opté pour le don de sang placentaire, avec des informations détaillées, le formulaire de consentement délivré par l'ABM, le cachet de la maternité.

Figure 32 : Affiche de l'EFS sur « *Le sang de cordon : Un don précieux* »



Au sein des banques de sang placentaire, le don de sang placentaire est pris en charge par des pharmaciens et des médecins biologistes, le plus souvent exerçant au sein de services de thérapie cellulaire (pour les banques gérées par l'EFS), ou de greffes de CSH (pour les banques gérées par les CHU). Les pharmaciens et les médecins biologistes responsables des banques de sang placentaire assument, au niveau du don de sang placentaire, les aspects d'identitovigilance, de biovigilance et de matériovigilance, ainsi que le respect des bonnes pratiques de préparation et de distribution. Ils coordonnent les actions menées par les maternités en amont du don, le respect des procédures de prélèvement de sang placentaire et le retour des informations aux maternités et aux femmes enceintes sur le devenir du don. Ils sont également totalement impliqués dans le processus de sélection et de cession des USP, notamment parce que les services de thérapie cellulaire sont très largement associés aux comités de greffe des CHU. La pluridisciplinarité des pharmaciens et médecins biologistes et leur intervention à toutes les étapes du don de sang placentaire leur confèrent un rôle central et une vision globale du don de sang placentaire. Ces acteurs privilégiés sont peu sollicités pour communiquer directement auprès des femmes enceintes. En revanche, ils participent à la

formation des équipes médicales et à l'information auprès des professionnels de santé (retours d'expérience des maternités, journées de formation continue). Leur positionnement dans la communication auprès des femmes enceintes et du grand public n'est pas défini et reste flou, alors qu'il peut s'avérer crucial. Ainsi, lors de l'organisation de la fête de la science en 2010 par le service de thérapie cellulaire de l'EFS de Nantes, j'ai réalisé des supports d'information pour le grand public pour présenter les activités du service, ce qui m'a amené à décrire les diverses sources de CSH, dont le sang placentaire. De telles initiatives peuvent être approfondies pour délivrer un message d'information auprès du grand public et des femmes enceintes, directement par les personnes chargées de la transformation et de la conservation du sang placentaire. Une meilleure connaissance des étapes qui suivent le prélèvement peut devenir un réel atout pour convaincre les donneuses. Ainsi, à la banque EFS de Rennes, il n'est pas rare que des femmes enceintes appellent directement le service de thérapie cellulaire, pour obtenir des informations plus précises.

4.4.2.2. Dans les maternités du RFSP : Les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes

Dans les maternités, deux professionnels de santé interviennent dans le cadre du don de sang placentaire, les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes. Les sages-femmes ont un rôle clé dans l'organisation de la collecte du sang placentaire. En effet, elles sont chargées d'expliquer et d'inciter le don auprès des familles, de sélectionner les femmes enceintes candidates au don, de collecter le sang placentaire après l'accouchement, et de s'assurer du contrôle biologique de la mère et de l'enfant 2 mois après le don. Elles constituent un interlocuteur privilégié pour les femmes enceintes, notamment parce qu'elles sont en contact étroit avec les femmes enceintes pendant toute la période de préparation à l'accouchement et pendant l'accouchement lui-même. Une relation de confiance se crée implicitement par la nature même des échanges entre les femmes enceintes et les sages-femmes. Les gynécologues obstétriciens sont quant à eux chargés des aspects médicaux liés au don de sang placentaire et délivrent une information sur le don de sang placentaire au moment des consultations prénatales. Les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes sont formés sur le thème du don de sang placentaire par les banques de sang placentaire au moment de leur constitution. Par la suite, des actions de formation continue et des échanges entre maternités ou entre les maternités et les banques assurent un maintien et une actualisation des connaissances sur ce thème. Ces professionnels de santé s'appuient largement sur les supports d'information élaborés par l'EFS et l'ABM pour communiquer et informer autour du don de sang placentaire.

Au cours de ce travail, plusieurs sites internet des maternités appartenant au RFSP ont été consultés en juin et juillet 2011. A ce jour, qu'elles soient publiques ou privées, aucune des maternités ne mentionne sur son site internet la possibilité de réaliser un don de sang

placentaire, ni la procédure à suivre, ni les informations relatives au don de sang placentaire. Plusieurs questions peuvent se poser face à cette situation :

- ♣ Pour quelles raisons les maternités, notamment privées, ne mettent pas en avant le don de sang placentaire ?
- ♣ Existe-t-il une inadéquation entre les attentes des femmes enceintes, les intérêts des maternités, et la défense et le respect de l'enjeu de santé publique qu'est le don de sang placentaire ?
- ♣ Afficher une telle démarche peut-elle nuire à une maternité ?
- ♣ Ne pas médiatiser le don de sang placentaire correspond-il à une volonté de maintenir l'information dans un contexte d'échange personnel et privé entre un professionnel de santé et une femme enceinte ?
- ♣ Une médiatisation trop importante ne représente-t-elle pas un risque de banalisation de cet acte ?
- ♣ Une femme enceinte réfractaire au don de sang placentaire peut-elle craindre de subir des pressions en choisissant d'accoucher dans une maternité collectrice ?
- ♣ En revanche, n'est-ce pas laisser le champ libre aux banques privées dont les sites internet sont très largement développés et accessibles très facilement ?

Les causes de ce phénomène mériteraient d'être approfondies pour déterminer, d'une part quelles sont les raisons pour lesquelles les maternités ont choisi de ne pas mentionner le don de sang placentaire, et d'autre part quelles sont les réactions des femmes enceintes vis-à-vis de cette absence de mention sur les sites internet des maternités. Ce constat est par ailleurs une image ponctuelle de la situation actuelle, car le don de sang placentaire est une démarche relativement récente et la communication qui l'entoure évolue progressivement. Ainsi, dans le projet de mise en place de la collecte de sang placentaire à la Polyclinique de l'Atlantique de Saint Herblain, la direction de la maternité s'est très rapidement prononcée pour un affichage clair de la possibilité de donner le sang placentaire dans cette maternité et ce, par le biais notamment du site internet de la maternité. Dans les années qui viennent, les sites internet des maternités seront peut-être mis à jour pour indiquer le don de sang placentaire et il sera intéressant de noter si les maternités privées devancent sur ce point les maternités publiques dans les années à venir. Le don de sang placentaire deviendra-t-il un atout pour les maternités privées pour attirer plus de clientèle ?

Par ailleurs, les sages-femmes et les puéricultrices sont parfois amenées à effectuer de la communication auprès du grand public et notamment des jeunes. Ainsi, la sensibilisation et l'information sur les moyens de contraception dans les établissements scolaires sont régulièrement assurées par des sages-femmes ou des puéricultrices. Il paraît tout à fait envisageable d'informer la population des jeunes au don de sang placentaire par le biais de ces journées de sensibilisation, à condition de définir le contenu et l'objectif du message à délivrer. Cette communication pourrait s'intégrer aux journées d'information déjà réalisées sur le don de moelle osseuse et le don d'organes, en collaboration avec l'EFS.

4.4.2.3. En ville : Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine

Dans les maternités, l'information des femmes enceintes intervient au dernier trimestre de la grossesse. Or, la préparation au don de sang placentaire requiert des étapes préalables à réaliser rapidement (sérologies, sélection des femmes enceintes, organisation du don en amont de l'accouchement). Il faut donc pouvoir intervenir, communiquer et accompagner les femmes enceintes, très tôt dans l'histoire de la grossesse. La question peut ainsi se poser de l'intérêt d'une sensibilisation de l'ensemble de la population, et donc de l'ensemble des femmes en âge de procréer (sensibilisation des jeunes dans les lycées et collèges, information dans les campagnes de don de sang, villages de la fête de la science, ...). L'information pourrait également intervenir plus rapidement dans la grossesse, par exemple au moment de la consultation pré-conception (lorsqu'elle existe), ou de l'échographie de datation (vers 3 mois de grossesse). Elle impliquerait alors nécessairement les gynécologues de ville, qui devraient être formés à cet effet et disposer des outils de communication adéquats. Des questions se posent alors pour envisager une telle démarche :

- ♣ Actuellement, quel est l'état des connaissances sur le don de sang placentaire des gynécologues de ville ?
- ♣ Sont-ils formés et informés des démarches, du processus et des actualités dans ce domaine ?
- ♣ Sont-ils tenus au courant de l'ouverture de nouvelles banques, du rattachement de nouvelles maternités au RFSP ?

Au niveau du suivi de l'ensemble des femmes en âge de procréer, les médecins généralistes sont l'un des deux acteurs principaux dans le suivi régulier de ces femmes. Ils peuvent être amenés à informer les femmes enceintes au sujet du don de sang placentaire. Interlocuteur de proximité des familles, les femmes peuvent en effet recourir aisément aux conseils de leur médecin traitant sur un sujet tel que le don de sang placentaire. A nouveau, un certain nombre de questions reste posées :

- ♣ Sont-ils formés sur le message qu'ils doivent donner ?
- ♣ Ont-ils accès aux documents d'information de l'EFS, de l'ABM ?

Parallèlement, les pharmaciens d'officine peuvent également être impliqués dans la promotion du don de sang placentaire. Les femmes enceintes informent souvent très rapidement leur pharmacien d'officine de leur état de grossesse, notamment par crainte d'éventuelles contre-indications avec certains médicaments, ou pour la prise de compléments alimentaires ou de dermo-cosmétiques spécifiques. Ce constat est d'autant plus réel si les femmes enceintes viennent systématiquement dans la même pharmacie. Une information ciblée et précise sur le don de sang placentaire peut être réalisée à ce niveau, faisant apparaître clairement l'intérêt d'un pharmacien référent dans les enjeux actuels de santé publique. Deux questions viennent alors immédiatement à l'esprit :

- ♣ Faut-il créer de nouveaux supports d'information, spécifiques pour les pharmacies ?
- ♣ Doivent-ils être en accès libre ou proposer lors d'un entretien pharmaceutique ?

Il serait tout à fait pertinent de concevoir un entretien pharmaceutique effectué par le pharmacien référent pour une femme enceinte en début de grossesse, en abordant les thèmes suivants : traitements médicamenteux et grossesse, médicaments en vente libre dans les pharmacies (médicaments *Over The Counter* (OTC)) et grossesse, compléments alimentaires, nutrition pendant la grossesse, mais aussi une sensibilisation et une information sur le don de sang placentaire. Ce type de démarche nécessite de former le pharmacien d'officine au don de sang placentaire. L'objectif final n'étant pas d'aboutir à un recueil systématique, l'information délivrée par les pharmaciens d'officine pourrait cibler certaines populations. Par exemple, les pharmaciens référents connaissent souvent l'historique médical de leurs patientes et peuvent ainsi éviter d'informer une femme enceinte, dont ils savent qu'elle présente une contre-indication au don. Plus aisément, l'information pourrait être donnée aux femmes enceintes qui en font la demande. Dans tous les cas, il semble plus judicieux de délivrer un support d'information accompagnée d'un message ciblé, au lieu de laisser des dépliants en libre service.

Enfin, les femmes enceintes sont obligées d'aller très régulièrement dans les laboratoires d'analyses au cours de leur grossesse, pour y effectuer diverses sérologies et autres analyses biologiques. Les supports d'information au don de sang placentaire peuvent également être mis à disposition dans ces établissements, à l'image des dépliants sur le don de sang ou le don d'organes. L'information est alors donnée en libre service, sans message délivré par un professionnel de santé. Les supports d'information doivent donc indiquer clairement vers quel professionnel de santé s'orienter pour obtenir de plus amples informations.

En conclusion, il faut déterminer les intérêts et les limites de chaque moyen de communication, pour respecter l'enjeu de santé publique et garantir sa pérennité et les valeurs qu'il défend. La communication autour du don de sang placentaire doit faire l'objet de travaux spécifiques, étroitement contrôlés par les autorités de santé. Ces travaux doivent conduire à la promotion du don de sang placentaire dans le cadre réglementaire, mettre en avant l'enjeu de santé publique, mais aussi prévenir les dérives et rester dans le contexte d'un don non systématique.

Conclusion

L'ensemble des données analysées dans ce travail met en avant l'intérêt du sang placentaire, en tant que source de cellules souches, actuellement dans le cadre des greffes allogéniques de cellules souches, et à l'avenir dans les avancées de la thérapie cellulaire et génique. Le don de sang placentaire apparaît comme un enjeu crucial de santé publique, non seulement à l'échelle nationale, mais aussi dans le contexte européen et international.

La mise en place d'un recueil systématique du sang placentaire à la naissance ne constitue pas un objectif réaliste, même si à l'heure actuelle il faut promouvoir le don de sang placentaire en France, pour réduire le recours aux importations de sang placentaire. La politique de développement et de financement du réseau français de sang placentaire doit certes tendre vers une auto-suffisance en sang placentaire. Mais elle se doit avant tout de garantir les caractéristiques d'anonymat, de gratuité et d'altruisme qui définissent le don en France, dans un contexte international où se développent des banques commerciales, dont l'activité est basée sur des informations erronées aux parents.

La circulation de dons de sang placentaire entre les pays et la mutualisation des bases de données et des registres à l'échelle internationale démontrent la nécessité d'une harmonisation du don de sang placentaire et des greffes allogéniques de cellules souches, et ce sur l'ensemble de la chaîne, du donneur jusqu'au receveur. Seule cette harmonisation peut permettre à l'avenir de garantir l'accès aux meilleurs soins pour tous.

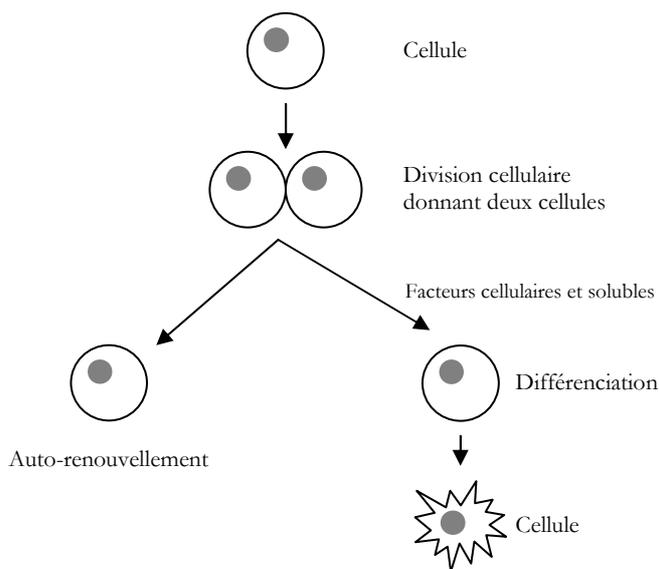
Ce travail a été initié dans le contexte du projet de mise en place du don de sang placentaire dans deux maternités de l'agglomération nantaise, en réseau avec la banque de sang placentaire de Rennes. Programmée pour le courant de l'année 2012, je n'ai pas pu assister aux phases pratiques de la mise en place, mais au travers de ma visite à la banque de sang placentaire de Rennes, j'ai pu cerner de manière concrète les aspects pratiques et les difficultés auxquelles sont confrontés quotidiennement les acteurs du don de sang placentaire. Ce travail m'a amenée à approfondir les problèmes liés à la communication autour du don de sang placentaire et à l'intervention des différents professionnels de santé dans ce domaine. L'implication des pharmaciens d'officine, dans le cadre d'un entretien pharmaceutique de début de grossesse, me paraît être un aspect intéressant à développer, pour informer précocement la femme enceinte sur le don de sang placentaire, à condition de former les pharmaciens à cette démarche. Cet exemple pourrait entrer dans le cadre des nouveaux rôles alloués aux pharmaciens référents.

Lexique

Les termes du lexique sont indiqués dans le texte du mémoire par un astérisque (*).

Cellule souche : Cellule capable de se différencier indéfiniment, de s'auto-renouveler et de donner naissance à des cellules spécialisées. Les cellules souches peuvent être réparties en deux types principaux :

- Les cellules embryonnaires ou fœtales, issues de l'ovocyte fécondé à différents stades de son développement ;
- Les cellules souches somatiques, issues du cordon ombilical ou de l'adulte (le terme de cellule souche adulte étant réservé aux cellules souches présentes dans le corps humain).



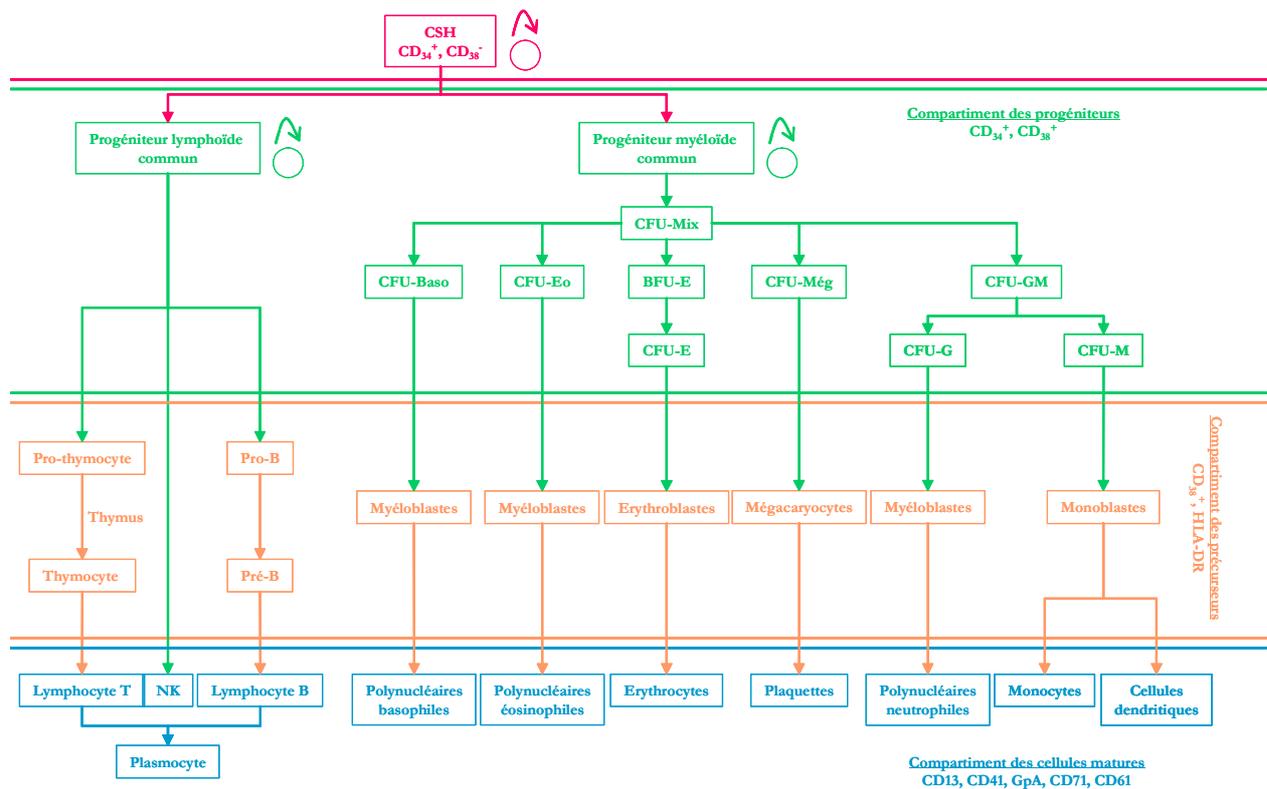
Selon leurs caractéristiques, les cellules souches sont dites :

- **totipotentes** : capables de s'auto-renouveler et de se différencier. Rares, quiescentes, elles assurent le maintien du stock de cellules souches et la production de cellules différenciées ;
- **pluripotentes** : cellules souches qui, au fur et à mesure de leur différenciation, perdent progressivement leurs capacités d'auto-renouvellement. Peu nombreuses, elles ne sont pas identifiables morphologiquement ;
- **multipotentes** : Il ne s'agit plus de cellule souche au sens strict, puisqu'elles ont perdu leur capacité d'auto-renouvellement. Caractérisées par une multiplication et une maturation cellulaire, elles sont identifiables morphologiquement.

Cellule souche hématopoïétique et Hématopoïèse : Les CSH produisent l'ensemble des cellules sanguines au cours de l'hématopoïèse : les globules rouges, différentes catégories de globules blancs et les plaquettes. Les CSH, présentes dans la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang placentaire, sont des CS adultes, qui présentent les caractéristiques suivantes :

- auto-renouvellement,
- différenciation (lignée lymphoïde, lignée myéloïde),
- quiescentes (phase G0 du cycle cellulaire),
- résistantes à la cryopréservation,
- reconstitution complète de l'hématopoïèse.

Vue d'ensemble de l'hématopoïèse



Diagnostic pré-implantatoire (DPI) : Ensemble de techniques permettant de connaître précocement les caractéristiques génétiques d'un embryon, quand la fécondation a été réalisée *in vitro*. Le DPI permet de sélectionner un embryon pour qu'il soit implanté dans le corps de la mère, tout en s'assurant qu'il soit exempt d'une affection génétique ou d'une anomalie chromosomique. Sans égard au problème éthique, il est possible d'étendre cette technique au typage HLA (*d'après Wikipédia*).

Drépanocytose ou Anémie falciforme : Maladie génétique, à mode de transmission récessif et autosomique, se manifestant par une hémolyse chronique. Elle conduit à la formation d'une hémoglobine anormale (hémoglobine S), qui, en altérant la déformabilité des globules rouges, aboutit à leur destruction. Il s'agit de l'hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde, avec près de 50 millions de patients dans le monde.

Flt3 : Récepteur cellulaire de type tyrosine-kinase, intervenant dans les cascades de signalisation cellulaire.

Greffe allogénique ou Allogreffe : Transplantation entre deux individus génétiquement différents mais de la même espèce (jumeaux monozygotes exclus). Les indications de la greffe allogénique sont les leucémies aiguës et chroniques, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes non hodgkiniens et la maladie de Hodgkin, les myélomes multiples, les aplasies médullaires, et diverses autres pathologies (déficits immunitaires, maladies héréditaires, ...). Le pouvoir curatif de la greffe allogénique est basé sur deux mécanismes d'action : 1/ le conditionnement myéloablatif (chimiothérapie et/ou radiothérapie) qui provoque une cytoréduction des cellules tumorales et une immunodépression, 2/ l'effet GVL, effet immunologique induit par le greffon qui permet le contrôle tumoral à long terme.

Grefte autologue ou Autogrefe : Transfert d'un greffon prélevé chez le receveur lui-même le plus souvent après cryoconservation.

Graft Versus Host (GVH) ou Graft Versus Host Disease (GVHD) : Réaction immunitaire résultant de l'activation des lymphocytes T du donneur qui reconnaissent les différences d'antigènes du système HLA sur les tissus de l'hôte. Principale cause de mortalité après la greffe, elle affecte principalement la peau, le tube digestif et le foie. Si elle survient dans les 3 premiers mois après la greffe, la GVH est dite aigue, sinon elle est dite chronique.

Graft Versus Leukemia (GVL) : Effet anti-leucémique des lymphocytes du donneur, qui diminue le risque de rechute de la maladie.

Interleukine ou Cytokine (IL) : Ensemble de facteurs cellulaires, synthétisés par de nombreux tissus et cellules. Sans aucune parenté biochimique ni fonction communes, 31 cytokines ont été recensées et décrites jusqu'en 2006. Quelques exemples :

Interleukine-6 : Sécrétée par les macrophages, rôle anti-inflammatoire, dans la réaction inflammatoire aigue et dans la différenciation des lymphocytes ;

Interleukine-11 : Rôle dans la réaction inflammatoire aigue ;

Interleukine-12 : Rôle dans la stimulation des cellules NK et dans l'induction de la réponse immunitaire.

Kitl (kit-ligand) : Ligand d'un récepteur cellulaire de type tyrosine-kinase, intervenant dans les cascades de signalisation cellulaire.

Leucémie ou Leucose : Cancer des cellules de la moelle osseuse. Elle se caractérise par une prolifération anormale et excessive de précurseurs des globules blancs, bloqués à un stade de différenciation, qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. Quatre types de leucémies sont identifiés :

	Aigue	Chronique
Lignée lymphoïde	Leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL) La plus courante Enfants, Adultes > 65 ans	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) Adultes > 55 ans, jeunes adultes, exceptionnel chez l'enfant
Lignée myéloïde	Leucémie Aigue Myéloblastique (LAM) Adultes surtout	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) Surtout chez les adultes, rarement chez l'enfant

Locus (loci) : Emplacement physique précis et invariable sur un chromosome.

Lymphangiosarcome ou Syndrome de Stewart-Treves : Rare tumeur maligne dérivée de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques.

Lymphome : Cancer du système lymphatique aux dépens des lymphocytes. Il est caractérisé par des proliférations cellulaires malignes dans les organes lymphoïdes secondaires. Deux grands types de lymphomes sont distingués : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens.

Maladie de Fanconi ou Anémie de Fanconi : Maladie génétique rare, faisant partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires, qui entraîne une défaillance progressive et sévère de la moelle osseuse. Le seul traitement repose sur la greffe de moelle osseuse.

Neuroblastome : Tumeur maligne provenant des cellules embryonnaires participant à la formation du système nerveux sympathique et des médullosurrénales. Il s'agit du second cancer le plus fréquent chez l'enfant après les tumeurs cérébrales.

Rétinoblastome : Tumeur maligne de la rétine de l'œil. Très rare, elle affecte en général les nourrissons vers l'âge de 15 mois.

Sarcome d'Ewing : Cancer rare de l'os, touchant surtout les adolescents et affectant la diaphyse (partie centrale) des os longs.

Syndrome myélodysplasique ou Myélodysplasie : Ensemble d'affections hématologiques, qui se caractérisent par une prolifération et une différenciation anormales des CS d'une ou plusieurs lignées myéloïdes de la moelle osseuse. Elles se manifestent par une hématopoïèse inefficace.

Système HLA (Human Leucocyte Antigen) : Les bases de l'histocompatibilité ont été découvertes en 1958 par J. Dausset (Prix Nobel 1980) : l'existence d'antigènes sur les membranes cellulaires des globules blancs et de toutes les cellules, ainsi que l'existence d'antigènes spécifiques d'un individu définissant l'identité biologique (antigènes d'histocompatibilité). Les gènes d'histocompatibilité appartiennent à deux classes :

- gènes de classe I, antigènes présents sur toutes les cellules, répartis en trois groupes : A, B et C ;
- gènes de classe II, antigènes présents seulement sur certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes B, monocytes, macrophages), répartis en trois groupes : DR, DQ et DP.

Ce système complexe se compose ainsi de plusieurs marqueurs spécifiques, dont la comparaison entre les individus permet de déterminer leur compatibilité immunogénétique, cruciale pour diminuer le rejet de greffe et la GVHD dans le cas particulier des greffes de CSH. Il est extrêmement polymorphique, certains types étant fréquents, d'autres très rares. Du fait de leur mode de transmission, ces caractéristiques ont une plus grande probabilité d'être retrouvées chez les frères et soeurs, et en théorie, un malade a 1 chance sur 4 d'être compatible avec chacun de ses frères et soeurs ; cette probabilité n'est plus que de 1 sur 1 million lorsque la compatibilité est recherchée entre deux individus pris au hasard.

Tératocarcinome : Tumeur qui se développe à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse), avec un envahissement progressif des séreuses. Touchant surtout l'adulte jeune, ce type de tumeur est de haute malignité.

Tétralogie de Fallot : Cardiopathie congénitale la plus fréquente, qui se caractérise par 4 anomalies cardiaques : un rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule droit, une communication entre le cœur droit et le cœur gauche au niveau de la cloison entre les deux ventricules, un épaississement du ventricule droit et un déplacement partiel de l'aorte au dessus du ventricule droit.

Thalassémie ou Syndromes thalassémiques : Désordres génétiques provoquant la réduction ou l'absence de synthèse d'une ou plusieurs chaînes d'alpha-globines (alpha-thalassémies) ou de bêta-globines (bêta-thalassémies), constitutives de l'hémoglobine des globules rouges. La fréquence de ces maladies est maximale dans les pays fortement impaludés.

Thrombopoïétine (TPO) : Hormone, synthétisée par le foie et les reins, qui stimule la prolifération des mégacaryocytes et la formation des plaquettes sanguines.

Unité de Sang Placentaire (appelée aussi Greffon dans ce contexte) : Quantité de sang placentaire prélevée au moment de l'accouchement qui, après traitement et validation, est conservée à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

Voie de signalisation *Notch* : Cascade de signalisation cellulaire conservée chez de nombreux animaux. Son nom provient du gène *Notch* qui code pour le 1^{er} élément de la cascade, le récepteur transmembranaire *Notch*. Il existe deux voies de signalisation *Notch*, la voie canonique et la voie non canonique, ces deux voies aboutissant à la régulation transcriptionnelle de plusieurs gènes de la voie *Notch* elle-même et de la voie du complexe *Enhancer of Split*, impliqué dans la répression de gènes pro-neuraux.

Références Bibliographiques

- Ali, H., Jurga, M., Kurgonaite, K., Forraz, N., Mc Guckin, C. 2009. Defined serum-free culturing conditions for neural tissue engineering of human cord blood stem cells. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 69(1): 12-23.
- Ali, H., Forraz, N., McGuckin, C., Jurga, M., Lindsay, S., Ip, B. K., Trevelyan, A., Basford, C., Habibollah, S., Ahmad, S., Clowry, G. J., Bayatti, N. 2011. *In vitro* modelling of cortical neurogenesis by sequential induction of human umbilical cord blood stem cells. *Stem Cell Reviews and Report*. On line version.
- American Academy of Pediatrics. 2007. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 119(1): 166.
- Annas, G.J. 1999. Waste and longing - The legal status of placental-blood banking. *New England Journal of Medicine* 340: 1521-1524.
- Armson, B.A. 2005. Mise en banque du sang de cordon ombilical : implications pour les fournisseurs de soins périnataux. *Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada* : 16 pages.
- Ballen, K.K., Wilson, M., Wu, J., Ceredon, A.M., Hsieh, C., Stewart, F.M., Papousky, M.A., Quesenberry, P.J. 2001a. Bigger is better : maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units. *Bone Marrow Transplantation* 27: 7-14.
- Ballen, K.K., Broxmeyer, H.E., McCullough, J., Piacabello, W., Rebull, P., Verfaillie, C.M., Wagner, J.E. 2001b. Current status of cord blood banking and transplantation in the United States and Europe. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7(12): 635-645.
- Ballen, K.K., Barker, J.N., Stewart, S.K., Greene, M.F., Lane, T.A. 2008. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14(3): 356-363.
- Barker, J.N., Davies, S.M., Defor, T.E., Ramsay, N.K.C., Weisdorf, D.J., Wagner, J.E. 2001. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 97: 2957-2961.
- Barker, J.N., Krepski, T.P., Defor, T.E., Davies, S.M., Wagner, J.E., Weisdorf, D.J. 2002. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells : availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8(5): 257-260.
- Barker, J.N., Weisdorf, D.J., Defor, T.E., Blazar, B.R., McGlave, P.B., Miller, J.S., Verfaillie, C.M., Wagner, J.E. 2005. Transplantation of two partially HLA-matched umbilical CBUs to enhance engraftment in adults with haematological malignancy. *Blood* 105: 1343-1347.
- Barker, J.N. 2007. Umbilical cord blood transplantation : an alternative to the use of unrelated volunteer donor ? *Hematology* 2007(1): 55-61.
- Barrett, A. J., Ringden, G., M.J., Bashey, A., Cahn, J.Y., Cairo, M.S., Gale, R.P., Gratwohl, A., Locatelli, F., Martino, R., Schultz, K.R., Tiberghien, R.. 2000. Effect of nucleated marrow cell dose on relapse and survival in identical twin bone marrow transplant for leukemia. *Blood* 95: 3323-3327.
- Bertolini, F., Lazzari, L., Lauri, E., Corsini, C., Sirchia, G. 1994. Cord blood plasma-mediated *ex vivo* expansion of hematopoietic progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation* 14(3): 347-353.
- Bertolini, F., Lazzari, L., Lauri, E., Corsini, C., Sirchia, G. 1995a. Cord blood-derived hematopoietic progenitor cells retain their potential for *ex vivo* expansion after cryopreservation. *Bone Marrow Transplantation* 15(1): 159-160.
- Bertolini, F., Lazzari, L., Lauri, E., Corsini, C., Castelli, C., Gorini, F., Sirchia, G. 1995b. Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 4(1): 29-36.
- Bourel, M., Ardaillou, R. 2002. Les banques de sang de cordon autologue. Académie Nationale de Médecine. *Bulletins de l'Académie Nationale de Médecine* 186: 1543-1550.

- Broxmeyer, H.E., Douglas, G.W., Hangoc, G., Cooper, S., Bard, J., English, D., Arny, M., Thomas, M., Boyse, E.A. 1989. Human umbilical cord blood as potential source of transplantation hematopoietic stem/progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **86**: 3828-3832.
- Broxmeyer, H.E., Cooper, S. 1997. High-efficiency recovery of immature hematopoietic progenitor cells with extensive proliferative capacity in human cord blood cryopreserved for 10 years. *Clinical and Experimental Immunology* **107**: 45-53.
- Broxmeyer, H.E., Srour, E.F., Hangoc, G., Cooper, S., Anderson, S.A., Bodine, D.M. 2003. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **100**: 645-650.
- Broxmeyer, H.E., Cooper, S., Hass, D. M., Hathaway, J. K., Stehman, F. B., Hangoc, G. 2009. Experimental basis of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **44**(10): 627-633.
- Brunstein, C.G., Setubal, D.C., Wagner, J.E. 2007. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *British Journal of Haematology* **1**: 20-35.
- Burgio, G.R., Gluckman, E., Locatelli, F. 2003. Ethical reappraisal fo 15 years of cord-blood transplantation. *Lancet* **361**: 250-252.
- Cairo, M.S., Rocha, V., Gluckman, E., Hale, G., Wagner, J.E. 2008. Alternative allogeneic donor sources for transplantation for childhood diseases : unrelated cord blood and haploidentical family donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **14**(Suppl 1): 44-53.
- Carvalho, M.M., Teixeira, F.G., Reis, R.L., Sousa, N., Salgado, A.J. 2011. Mesenchymal stem cells in the umbilical cord : phenotypic characterization, secretome and applications in central nervous system regenerative medicine. *Current Stem Cell Research and Therapy* **6**(3): 221-228.
- Charles, M.A., Leridon, H., Dargent, P., Geay, B. 2011. Devenir de 20000 enfants. Lancement de l'étude de cohorte ELFE. Populations et Sociétés. *Bulletin Mensuel d'Information de l'INED* **475**(Février): 1-4.
- Chen, J.P., Lim, Z., Luo, C.J., Jiang, H., Luo, C.Y., Tang, J.Y., Wang, Y.P., Gu, L.J. 2010. Outcome of Chinese children with unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Blood and Cancer* **55**(7): 1386-1392.
- Ching Chao, K., Fang Chao, K., Show Fu, Y., Hwa Liu, S. 2008. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. *Plos One* **3**(1): e1451.
- Cohen, S.B.A., Madrigal, J.A. 1998. Immunological and functional differences between cord and peripheral blood. *Bone Marrow Transplantation* **21**(S3): 9-12.
- Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique. 1999. Prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation. 20 décembre 1999, *Opinion n°11* : 16 pages.
- Comité Consultatif National d'Ethique. 2002. *Avis sur les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche*. 12 décembre 2002, Avis n°74 : 19 pages.
- Conseil de l'Europe. 1997. *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*. Oviedo, Conseil de l'Europe, 4 avril 1997.
- Dahlberg, A., Delaney, C., Bernstein, I.D. 2011. *Ex vivo* expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* **117**(23): 6083-6090.
- Danzer, E., Holzgreve, W., Troeger, C., Kostka, U., Steimann, S., Bitzer, J., Gratwohl, A., Tichelli, A., Seelmann, K., Surbek, D.V. 2003. Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation. *Transfusion* **43**: 604-608.
- Dazey, B., Duchez, P., Letellier, C., Vezon, G., Ivanovic, Z. 2005. Cord blood processing by using a standard manual technique and automated closed system "Sepax" (Kit CS-530). *Stem Cells and Development* **14**(1): 6-10.

- Delaney, C., Varnum-Finney, B., Aoyama, K., Brashem-Stein, C., Bernstein, I.D. 2005. Dose-dependent effects of the *Notch*-ligand Delta1 on *ex vivo* differentiation and *in vivo* marrow repopulating ability of cord blood cells. *Blood* **106**(8): 2693-2699.
- Delaney, C., Heimfeld, S., Brashem-Stein, C., Voorhies, H., Manger, R.L., Bernstein, I.D. 2010. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nature Medicine* **16**(2): 232-236.
- Denner, L., Bodenburg, Y., Zhao, J.G., Howe, M., Cappo, J., Tilton, R.G., Copland, J.A., Forraz, N., Mc Guckin, C., Urban, R. 2007. Directed engineering of umbilical cord blood stem cells to produce C-peptide and insulin. *Cell Proliferation* **40**(3): 367-380.
- Devine, S.M., Lazarus, H.M., Emerson, S.G. 2003. Clinical application of hematopoietic progenitor cell expansion : current status and future prospects. *Bone Marrow Transplantation* **31**: 241-252.
- Duchez, P., Dazey, B., Douay, L., Vezon, G., Ivanovic, Z. 2003. An efficient large-scale thawing procedure for cord blood cells destined for selection and *ex vivo* expansion of CD34+ cells. *Journal of Hemotherapy and Stem Cell Research* **12**(5): 587-589.
- Eapen, M., Rubinstein, P., Zhang, M.J., Stevens, C., Kurtzberg, J., Scaradavou, A., Loberiza, F.R., Champlin, R.E., Klein, J.P., Horowitz, M.M., Wagner, J.E. 2007. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia : a comparison study. *Lancet* **369**(9577): 1947-1954.
- Ende, M. 1966. Lymphangiosarcoma : report of a case. *Pacific Medicine and Surgery* **74**: 80-82.
- Ende, M., Ende, N. 1972. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood : a new method. *Virginia Medical Monthly* **99**: 276-280.
- Fefer, A., Sullivan, K.M., Weiden, P., Buckner, C.D., Schoch, G., Storb, R., Thomas, E.D. 1987. Graft versus leukemia effect in man : the relapse of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation. *Progress in Clinical Biological Research* **244**: 401-408.
- Fève, F., Cambon-Thomsen, A., Eliaou, J.F., Gourraud, P.A., Raffoux, C., Florens, J.P. 2007. Economic evaluation of the organisation of a registry of hematopoietic stem cell donors. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* **55**(4): 275-284.
- Fisk, N.M., Roberts, I.A., Markwald, R., Mironov, V. 2005. Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified ? *Plos Medicine* **2**: e44.
- Floride. Université de Floride. 2006. *Umbilical Cord Blood Infusion to treat type 1 diabetes. Phase I and II*. Brevet n°NCT-00305344. USA. 17/03/2006 au 15/02/2011.
- Ford, A.M., Bennett, C.A., Price, C.M., Bruin, M.C.A., Van Wering, E.R., Greaves, M. 1998. Fetal origin of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukaemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **95**: 4584-4588.
- Forraz, N., Mc Guckin, C. 2008. Les cellules souches du sang de cordon ombilical : une source éthique pour la médecine régénérative. *Liberté Politique* **41**.
- Forraz, N., Mc Guckin, C. 2010. The umbilical cord : a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Proliferation* **44**(S1): 60-69.
- Franceschini, V., Bettini, S., Pifferi, S., Rosellini, A., Menini, A., Saccardi, R., Ognio, E., Jeffery, R., Poulson, R., Revoltella, R.P. 2009. Human cord blood CD133+ stem cells transplanted to NOD-SCID mice provide conditions for regeneration of olfactory neuroepithelium after permanent damage induced by dichlobenil. *Stem Cells* **27**(4): 825-835.
- Fraser, J.K., Cairo, M.S., Wagner, E.L., McCurdy, P.R., Baxter-Lowe, L.A., Carter, S.L., Kernan, N.A., Lill, M.C., Slone, V., Wagner, J.E., Wallas, C.H., Kurtzberg, J. 1998. Cord blood transplantation study (COBLT) : cord blood banks standard operating procedures. *Journal of Hemotherapy and Stem Cell Research* **7**: 521-561.
- Giarratana, M.C., Kobari, L., Lapillonne, H., Chalmers, D., Kiger, L., Cynober, T., Marden, M.C., Wajcman, H., Douay, L. 2005. *Ex vivo* generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells. *Nature Biotechnology* **23**: 69-74.

- Giorgetti, A., Montserrat, N., Aasen, T., Gonzalez, F., Rodriguez-Piza, I., Vassena, R., Raya, A., Boué, S., Barrero, M.J., Corbella, B.A., Torrabadella, M., Veiga, A., Belmonte, J.C.I. 2009. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using Oct4 and Sox2. *Cell Stem Cell* **5**(4): 353-357.
- Glasser, L. 2009. The Ende brothers and the arcane history of the first umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant. *Transfusion* **49**: 2010.
- Gluckman, E., Broxmeyer, H.E., Auerbach, A., Friedman, H.S., Douglas, G.W., Devergie, A., Espérou, H., Thierry, D., Socie, G., Lehn, P., Cooper, S., English, D., Kurtzberg, J., Bard, J., Boyse, E.A. 1989. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine* **321**: 1174-1178.
- Gluckman, E., Rocha, V., Boyer-Chammard, A., Locatelli, F., Arcese, W., Pasquini, R., Ortega, J., Souillet, G., Ferreira, E., Laporte, J.P., Fernandez, M., Chastang, C. 1997. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *New England Journal of Medicine* **337**: 373-381.
- Gluckman, E., Rocha, V., Chastang, C. 1998a. Cord blood hematopoietic stem cells : biology and transplantation. *Haematology (American Society of Hematology)* : 1-14.
- Gluckman, E., Rocha, V., Chastang, C. 1998b. European results of unrelated cord blood transplants. *Bone Marrow Transplantation* **21**(S3): 87-91.
- Gluckman, E., Rocha, V., Arcese, W., Michel, G., Sanz, G., Chan, K.W., Takahashi, T.A., Ortega, J., Filipovich, A., Locatelli, F., Asano, S., Fagioli, F., Vowels, M., Sirvent, A., Laporte, J.P., Tiedemann, K., Amadori, S., Abecassis, M., Bordigoni, P., Diez, B., Shaw, P.J., Vora, A., Caniglia, M., Garnier, F., Ionescu, I., Garcia, J., Koegler, G., Rebutta, P., Chevret, S. 2004. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant : guidelines for donor choice. *Experimental Hematology* **32**(4): 397-407.
- Gluckman, E., Rocha, V. 2006. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Current Opinion in Immunology* **18**: 565-570.
- Gluckman, E., Rocha, V. 2009. Cord blood transplantation : state of the art. *Haematologica* **94**(4): 451-454.
- Goldberg, J.L., Laughlin, M.J., Pompili, V.J. 2007. Umbilical cord blood stem cells : implications for cardiovascular regenerative medicine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **42**(5): 912-920.
- Groupe Européen d’Ethique. 1998. *Aspects éthiques des banques de tissus humains*. 21 juillet 1998. Avis n°11 : 11 pages.
- Groupe Européen d’Ethique. 2004. *Aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical*. 16 mars 2004. Avis n° 19 : 26 pages.
- Gunning, J. 2003. A worldwide study of umbilical cord cell banking. Etude initiée par le Groupe Européen d’Ethique.
- Harris, D.T. 2008. Cord blood stem cells : a review of potential neurological applications. *Stem Cell Reviews and Report* **4**(4): 269-274.
- Hasendahl, S. 2009. *Les avis sont partagés sur les banques autologues*. Quotidien du Médecin, 10 décembre 2009.
- Hayani, A., Lampeter, E., Viswanatha, D., Morgan, D., Salvi, S.N. 2007. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* **119**(1): e296-300.
- Hermange, M.T. 2008. *Potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical*. Sénat, Commission des Affaires Sociales, Rapport d’Information n°79, 4 novembre 2008 : 103 pages.
- Holzgreve, W., Surbek, D.V. 1999. Cord blood banking and transplantation - fetal, maternal and perinatal issues. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine* **26**(Suppl 2): 10-16.

- Horowitz, M., Gale, R.P., Sondel, P.M., Goldman, J.M., Kersey, J., Kolls, H.J., Rimm, A.A., Ringden, O., Rozman, C., Speck, B. 1990. GVL reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **75**: 555-562.
- Hubel, A., Carlquist, D., Clay, M., McCullough, J. 2003. Short-term liquid storage of umbilical cord blood. *Transfusion* **43**: 626-632.
- Hwang, W.Y., Samuel, M., Tan, D., Koh, L.P., Lim, W., Linn, Y.C. 2007. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **13**: 444-453.
- Iseki, T., Ooi, J., Tomonari, A., Takahashi, T., Ishii, K., Uchimaru, K. *et al.* 2001. Unrelated cord blood transplantation in adult patients with hematological malignancy : a single institution experience. *Blood* **98**(Suppl 1): 665A.
- Ivanovic, Z., Hermitte, F., Brunet de la Grange, P., Dazey, B., Belloc, F., Lacombe, F., Vezon, G., Praloran, V. 2004. Simultaneous maintenance of human cord blood SCID-repopulating cells and expansion of committed progenitors at low O₂ concentration (3%). *Stem Cells* **22**(5): 716-724.
- Ivanovic, Z., Duchez, P., Morgan, D.A., Hermitte, F., Lafarge, X., Chevaleyre, J., Praloran, V., Dazey, B., Vezon, G., Boiron, J.M. 2006. Whole-blood leuko-depletion filters as a source of CD34+ progenitors potentially usable in cell therapy. *Transfusion* **46**(1): 118-125.
- Ivanovic, Z., Duchez, P., Chevaleyre, J., Vlaski, M., Lafarge, X., Dazey, B., Robert-Richard, E., Mazurier, F., Boiron, J.M. 2011. Clinical-scale cultures of cord blood CD34+ cells to amplify committed progenitors and maintain stem cell activity. *Cell Transplantation* **xx**: xx-xx.
- Jurga, M., Lipkowski, A.W., Lukomska, B., Buzanska, L., Kurzepa, K., Sobanski, T., Habich, A., Coecke, S., Gajkowska, B., Domanska-Janik, K. 2009. Generation of functional neural artificial tissue from human umbilical cord blood stem cells. *Tissue Engineering Part C* **Septembre 2009**:365-372.
- Jurga, M., Dainiak, M.B., Sarnowska, A., Jablonska, A., Tripathi, A., Plieva, F.M., Savina, I.N., Strojek, L., Jungvid, H., Kumar, A., Lukomska, B., Domanska-Janik, K., Forraz, N., Mc Guckin, C. 2011. The performance of laminin-containing cryogel scaffolds in neural tissue regeneration. *Biomaterials* **32**(13): 3423-3434.
- Kamani, N., Spellman, S., Hurley, C.K., Barker, J.N., Smith, F.O., Oudshoorn, M., Bray, R., Smith, A., Williams, T.M., Logan, B., Eapen, M., Anasetti, C., Setterholm, M., Confer, D.L. 2008. HLA matching and outcome of unrelated donor umbilical cord blood transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **14**: 1-6.
- Kang, K.S., Kim, S.W., Oh, Y.H., Yu, J.W., Kim, K.Y., Park, H.K., Song, C.H., Han, H. 2005. A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically : a case study. *Cytotherapy* **7**(4): 368-373.
- Katz, G., Mills, A. 2010. Cord blood banking in France : reorganising the national network. *Transfusion and Apheresis Science* **42**: 307-316.
- Katz-Benichou, G. 2007. Cord blood banking : economic and therapeutic challenges. *International Journal of Healthcare Technology and Management* **8**(5): 464-477.
- Kawase, T., Matsuo, K., Kashiwase, K., Inoko, H., Saji, H., Ogawa, S., Kato, S., Sasazuki, T., Kodera, Y., Morishima, Y. 2009. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse : implications for the molecular mechanism. *Blood* **113**: 2851-2858.
- Kim, Y.J., Broxmeyer, H.E. 2008. 4-1BB regulates NKG2D costimulation in human cord blood CD8+ T cells. *Blood* **111**(3): 1378-1386.

- Kögler, G., Sensken, S., Airey, J. A., Trapp, T., Muschen, M., Feldahn, N., Liedtke, S., Sorg, R.V., Fischer, J., Rosenbaum, C., Greschat, S., Knipper, A., Bender, J., Degistirici, O., Gao, J., Caplan, A.I., Colletti, E.J., Almeida-Porada, G., Müller, H.W., Zanjani, E., Wernet, P. 2004. A new human, somatic stem cell from placenta cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *The Journal of Experimental Medicine* **200**: 123-135.
- Kröger, N., Brand, R., Van Biezen, A., Bron, D., Blaise, D., Hellström-Lindberg, E., Gahrton, G., Powles, R., Littlewood, T., Chapuis, B., Zander, A., Koza, V., Niederwieser, D., De Witte, T. 2005. Stem cell transplantation from identical twins in patients with myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplantation* **35**: 37-43.
- Kurtzberg, J., Graham, M., Casey, J., Olson, J., Stevens, C.E., Rubinstein, P. 1994. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells* **20**(2-3): 275-283.
- Kurtzberg, J., Laughlin, M.J., Graham, M.L., Smith, C., Olson, J.F., Halperin, E.C., Ciocci, G., Carrier, C., Stevens, C.E., Rubinstein, P. 1996. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New England Journal of Medicine* **335**: 157-166.
- Kurtzberg, J. 2011. What's up with two cord transplantation? *Blood* **117**(12): 3248-3249.
- Laughlin, M.J., Barker, J., Bambach, B., Koc, O.N., Rizzieri, D.A., Wagner, J.E., Gerson, S.L., Lazarus, H.M., Cairo, M.S., Stevens, C.E., Rubinstein, P., Kurtzberg, J. 2001. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *New England Journal of Medicine* **344**: 1815-1822.
- Laughlin, M.J., Eapen, M., Rubinstein, P., Wagner, J.E., Zhang, M.J., Champlin, R.E., Stevens, C.E., Barker, J.N., Gale, R.P., Lazarus, H.M., Marks, D.I., Van Rood, J.J., Scaradavou, A., Horowitz, M.M. 2004. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New England Journal of Medicine* **351**: 2265-2275.
- Lazzari, L., Henschler, R., Lecchi, L., Rebutta, P., Mertelsmann, R., Sirchia, G. 2000. Interleukin-6 and interleukin-11 act synergistically with thrombopoietin and stem cell factor to modulate *ex vivo* expansion of human CD41+ and CD61+ megakaryocytic cells. *Haematologica* **85**(1): 25-30.
- Lazzari, L., Lucchi, S., Montemurro, T., Porretti, L., Lopa, R., Rebutta, P., Sirchia, G. 2001a. Evaluation of the effect of cryopreservation on *ex vivo* expansion of hematopoietic progenitors from cord blood. *Bone Marrow Transplantation* **28**(7): 693-698.
- Lazzari, L., Lucchi, S., Porretti, L., Montemurro, T., Giordano, R., Lopa, R., Rebutta, P., Sirchia, G. 2001b. Comparison of different serum-free media for *ex vivo* expansion of HPCs from cord blood using thrombopoietin, Flt-3 ligand, IL-6 and IL-1. *Transfusion* **41**(5): 718-719.
- Lecchi, L., Ratti, I., Lazzari, L., Rebutta, P., Sirchia, G. 2000. Reasons for discard of umbilical cord blood units before cryopreservation. *Transfusion* **40**(1): 122-124.
- Lee, J.H., Chung, W.H., Kang, E.H., Chung, D.J., Choi, C.B., Chang, H.S., Lee, J.H., Hwang, S.H., Han, H., Choe, B.Y., Kim, H.Y. 2011. Schwann cell-like remyelination following transplantation of human umbilical cord blood (hUCB)-derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *Journal of the Neurological Sciences* **300**(1-2): 86-96.
- Legros, C. 2009. *Le cordon ombilical fait des noeuds*. In : La Vie. 8 décembre 2009.
- Lemarie, C., Esterni, B., Calmels, B., Dazey, B., Lapierre, V., Lecchi, L., Meyer, A., Rea, D., Thuret, I., Chambost, H., Curtillet, C., Chabannon, C., Michel, G. 2007. CD34+ progenitors are reproducibly recovered in thawed umbilical grafts, and positively influence haematopoietic reconstitution after transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **39**(8): 453-460.
- Leonetti, J. 2010. *Révision des lois de bioéthique*. Paris, Assemblée Nationale, Rapport d'information n°2235, 20 janvier 2010.
- Lewis, I.D. 2002. Clinical and experimental uses of umbilical cord blood. *Internal Medicine Journal* **32**(12): 601-609.

- Ma, N., Ladilov, Y., Kaminski, A., Piechaczek, C., Choi, Y.H., Li, W., Steinhoff, G., Stamm, C. 2006a. Umbilical cord blood cell transplantation for myocardial regeneration. *Transplantation Proceedings* **38**(3): 771-773.
- Ma, N., Ladilov, Y., Moebius, J.M., Ong, L., Piechaczek, C., David, A., Kaminski, A., Choi, Y.H., Li, W., Egger, D., Stamm, C., Steinhoff, G. 2006b. Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model : Bone marrow vs. cord blood-derived cells. *Cardiovascular Research* **71**(1): 158-169.
- Ma, N., Stamm, C., Kaminski, A., Li, W., Kleine, H.D., Müller-Hilke, B., Zhang, L., Ladilov, Y., Egger, D., Steinhoff, G. 2005. Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice. *Cardiovascular Research* **66**(1): 45-54.
- McGuckin, C., Forraz, N., Baradez, M.O., Navran, S., Zhao, J., Urban, R., Tilton, R., Denner, L. 2005. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell Proliferation* **38**(4): 245-255.
- McGuckin, C., Forraz, N., Baradez, M.O., Basford, C., Dickinson, A.M., Navran, S., Hartgerink, J.D. 2006. Embryonic-like stem cells from umbilical cord blood and potential for neural modeling. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* **66**(4): 321-329.
- McGuckin, C., Forraz, N. 2008a. Umbilical cord blood stem cells : an ethical source for regenerative medicine. *Medical Law Reviews* **27**(1): 147-165.
- McGuckin, C., Jurga, M., Ali, H., Strbad, M., Forraz, N. 2008b. Culture of embryonic-like stem cells from human umbilical cord blood and onward differentiation to neural cells *in vitro*. *Nature Protocols* **3**: 1046-1055.
- Meijer, I., Knight, M., Mattson, P., Mostert, B., Simmonds, P., Vullings, W. 2009. *Cord blood banking in the UK, an international comparison of policy and practice*. Technopolis Group : 17 pages. (www.technopolis-group.com).
- Meslot, D. 2009. *Prélèvement et conservation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical*. Assemblée nationale, 29 septembre 2009, Proposition de loi n°1938.
- Meyer-Monard, S., Passweg, J., Troeger, C., Eberhard, H.P., Roosnek, E., Nicoloso de Faveri, G., Chalandon, Y., Rovo, A., Kindler, V., Irion, O., Holzgreve, W., Gratwohl, A., Müller, C., Tichelli, A., Tiercy, J.M. 2009. Cord blood banks collect units with different HLA alleles and haplotypes to volunteer donor banks : a comparative report from Swiss blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation* **43**: 771-778.
- Michel, G., Rocha, V., Chevret, S., Arcese, W., Chan, K.W., Filipovich, A., Takahashi, T.A., Vowels, M., Ortega, J., Bordigoni, P., Shaw, P.J., Yaniv, I., Machado, A., Pimentel, P., Fagioli, F., Verdeguer, A., Jouet, J.P., Diez, B., Ferreira, E., Pasquini, R., Rosenthal, J., Sievers, E., Messina, C., Iori, A.P., Gearnier, F., Ionescu, I., Locatelli, F., Gluckman, E. 2003. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia : a Eurocord Group analysis. *Blood* **102**(13): 4290-4297.
- Moldenhauer, A., Wolf, J., Habermann, G., Genter, G., Kiesewetter, H., Salama, A. 2007. Optimum storage conditions for cord blood-derived hematopoietic progenitor cells prior to isolation. *Bone Marrow Transplantation* **40**: 837-842.
- Montanucci, P., Basta, G., Pescara, T., Pennoni, I., Di Giovanni, F., Calafiore, R. 2011. New simple and rapid method for purification of mesenchymal stem cells from the human umbilical cord Wharton jelly. *Tissue Engineering Part A* **Jun 2011**:xx-xx.
- Montemurro, T., Andriolo, G., Montelatici, E., Weissmann, G., Crisan, M., Colnaghi, M.R., Rebulli, P., Mosca, P., Péault, B., Lazzari, L. 2011. Differentiation and migration properties of human foetal umbilical cord perivascular cells : potential for lung repair. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **15**(4): 796-808.
- Morigi, M., Rota, C., Montemurro, T., Montelatici, E., Lo Cicero, V., Imberti, B., Abbate, M., Zoja, C., Cassis, P., Longaretti, L., Rebulli, P., Introna, M., Capelli, C., Benigni, A., Remuzzi, G., Lazzari, L. 2010. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells* **28**(3): 513-522.

- Nau, J.Y. 2009. *Soigner avec le sang de cordon*. In : Slate.fr. 11 décembre 2009.
- Ng, W., Nishiyama, C., Mizoguchi, M., Nakano, N., Suga, Y., Ikeda, S., Itoh, S., Kinoshita, K., Okumura, K., Ogawa, H. 2008. Human umbilical cord epithelial cell express *Notch1* : implications for its epidermal-like differentiation. *Journal of Dermatological Science* **49**(2): 143-152.
- Nishihira, H., Kato, K., Isoyama, K., Takahashi, T. A., Kai, S., Kato, S., Takanashi, M., Sato, N., Sato, H., Kitajima, K., Naoe, T., Saito, H. 2003. The Japanese cord blood bank network experience with cord blood transplantation from unrelated donors for haematological malignancies : an evaluation of graft-versus-host-disease prophylaxis. *British Journal of Haematology* **120**: 516-522.
- Nunes, V.A., Cavaçana, N., Canovas, M., Strauss, B.E., Zatz, M. 2007. Stem cells from umbilical cord blood differentiate into myotubes and express dystrophin *in vitro* only after exposure to *in vivo* muscle environment. *Biology of the Cell* **99**(4): 185-196.
- Ooi, J., Iseki, T., Takahashi, S., Tomonari, A., Takasugi, K., Uchiyama, M., Konuma, T., Futami, M., Nomura, A., Nakayama, S., Soda, Y., Ohno, N., Nagamura, F., Uchimarui, K., Tojo, A., Tani, K., Asano, S. 2004. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in patients over the age of 45 years. *British Journal of Haematology* **126**(5): 711-714.
- Park, K.S., Lee, Y.S., Kang, K.S. 2006. *In vitro* neuronal and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood. *Journal of Veterinary Science* **7**(4): 343-348.
- Peled, T., Mandel, J., Goudsmid, R.N., Landor, C., Hasson, N., Harati, D., Austin, M., Hasson, A., Fibach, E., Shpall, E.J., Nagler, A. 2004a. Pre-clinical development of cord blood-derived progenitor cell graft expanded *ex vivo* with cytokines and the polyamine copper chelator tetraethylenepentamine. *Cytotherapy* **6**(4): 344-355.
- Peled, T., Landau, E., Mandel, J., Gluckman, E., Goudsmid, R. N., Nagler, A., Fibach, E. 2004b. Linear polyamine copper chelator tetraethylenepentamine augments long-term *ex vivo* expansion of cord blood-derived CD34+ cells and increases their engraftment potential in NOD/SCID mice. *Experimental Hematology* **32**(6): 547-555.
- Peled, T., Gluckman, E., Hasson, N., Adi, S., Assor, H., Yudin, D., Landor, C., Mandel, J., Landau, E., Prus, E., Nagler, A., Fibach, E. 2005. Chelatable cellular copper modulates differentiation and self-renewal of cord blood-derived hematopoietic progenitor cells. *Experimental Hematology* **33**(10): 1092-1100.
- Petersdorf, E.W. 2008. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Immunology* **20**: 588-593.
- Querol, S., Mufti, G.J., Marsh, S.G.E., Pagliuca, A., Little, A.M., Shaw, B.E., Jeffery, R., Garcia, J., Goldman, J.M., Madrigal, A. 2009. Cord blood stem cells for haematopoietic stem cell transplantation in the UK : how big should the bank be ? *Haematologica* **94**: 536-541.
- Revoltella, R.P., Papini, S., Rosellini, A., Michelini, M., Franceschini, V., Ciorba, A., Bertolaso, L., Magosso, S., Hatzopoulos, S., Lorito, G., Giordano, P., Simoni, E., Ognio, E., Cilli, M., Saccardi, R., Urbani, S., Jeffery, R., Poulson, R., Martini, A. 2008. Cochlear repair by transplantation of human cord blood CD133+ cells to NOD-SCID mice made deaf with kanamycin and noise. *Cell Transplantation* **17**(6): 665-678.
- Rocha, V., Arcese, W., Sanz, G., Laporte, J.P., Takahashi, T., Fernandez, V. *et al.* 2000a. Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant in adult with hematologic malignancies. *Blood* **96**(Suppl 1): 587A.
- Rocha, V., Wagner, J.E., Sobocinski, K.A., Klein, J.P., Zhang, M.J., Horowitz, M.M. 2000b. Graft-versus-host-disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine* **342**: 1846-1854.

- Rocha, V., Cornish, J., Sievers, E. L., Filipovich, A., Locatelli, F., Peters, C., Remberger, M., Michel, G., Arcese, W., Dallorso, S., Tiedemann, K., Busca, A., Chan, K.W., Kato, S., Ortega, J., Vowels, M., Zander, A., Souillet, G., Gakill, A., Woolfrey, A., Pay, A.L., Green, A., Garnier, F., Ionescu, I., Wernet, P., Sirchia, G., Rubinstein, P., Chevret, S., Gluckman, E. 2001. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* **97**: 2962-2971.
- Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., De Lima, M., Finke, J., Frassoni, F., Gluckman, E. 2004. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *New England Journal of Medicine* **351**: 2276-2285.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2006. *Cord blood banking : Informations for parents*. Royaume-Uni, août 2006 : 8 pages.
- Rubinstein, P., Dobrila, L., Rosenfield, R.E. 1995. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **92**: 10119-10122.
- Rubinstein, P., Carrier, C., Scaradovou, A., Kurtzberg, J., Adamson, J., Migliaccio, A.R., Berkowitz, R.L., Cabbad, M., Dobrila, L., Taylor, P.E., Rosenfield, R.E., Stevens, C.E. 1998. Outcomes of 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *New England Journal of Medicine* **339**: 1565-1577.
- Rubinstein, P. 2006. Why cord blood? *Human Immunology* **67**(6): 398-404.
- Sanz, G.F., Saavedra, S., Planelles, D., Senent, L., Cervera, J., Barragan, F., Jimenez, C., Larrea, L., Martin, G., Martinez, J., Jarque, I., Moscardo, F., Plume, G., Andreu, R., Regadera, A. I., Garcia, I., Molla, S., Solves, P., De la Rubia, J., Bolufer, P., Benlloch, L., Soler, M.A., Marty, M.L., Sanz, M.A. 2001. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* **98**(8): 2332-2338.
- Sirchia, G., Rebullà, P., Mozzi, F., Lecchi, L., Lazzari, L., Ratti, I. 1998. A quality system for placental blood banking. *Bone Marrow Transplantation* **21**(S3): 43-47.
- Sirchia, G., Rebullà, P., Tibaldi, S., Lecchi, L. 1999. Cost of umbilical CBUs released for transplantation. *Transfusion* **39**: 645-650.
- Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. 2009. *Appel à la vigilance sur les sociétés privées incitant à la conservation de sang de cordon à visée autologue*. Paris, SFGMTC, 8 décembre 2009 : 2 pages.
- Sodian, R., Schaefermeier, P., Abegg-Zips, S., Kuebler, W.M., Shakibaei, M., Daebritz, S., Ziegelmueller, J., Schmitz, C., Reichart, B. 2010. Use of human umbilical cord blood-derived progenitor cells for tissue-engineering heart valves. *The Annals of Thoracic Surgery* **89**(3): 819-828.
- Solves, P., Mirabet, V., Roig, R. 2010. Volume reduction in routine cord blood banking. *Current Stem Cell Research and Therapy* **5**(4): 362-366.
- Speert, H. 1956. Obstetrico-gynecologic eponyms : Thomas Wharton and the jelly of the umbilical cord. *Obstetrics and Gynecology* **8**(3): 380-382.
- Sueblingvong, V., Loi, R., Eisenhauer, P.L., Bernstein, I.M., Surett, B.T., Spees, J.L., Weiss, D.J. 2008. Derivation of lung epithelium from human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **177**(7): 701-711.
- Sullivan, M.J. 2008. Banking on cord blood stem cells. *National Review on Cancer* **8**: 555-563.
- Takahashi, T., Zhang, X., Igura, K., Nishimura, T., Mitsuru, A., Hirai, M., Yamaguchi, S., Yoshimura, K. 2007. Progress in regenerative medicine using cord blood : mesenchymal stem cell isolation and induction to bone and cartilage. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **13**(11): 1402.
- Thomson, B.G., Roberston, K.A., Gowan, D., Heilman, D., Broxmeyer, H.E., Emanuel, D., Kotylo, P., Brahmi, Z., Smith, F.O. 2000. Analysis of engraftment, graft-versus-host-disease, and immune recovery following unrelated donor blood transplantation. *Blood* **96**: 2703-2711.

- Tiberghien, P., Chabod, J., Deconinck, E., Pouthier, F. 2009. Conservation et indications des greffons de sang placentaire. *Transfusion Clinique et Biologique* **16**: 204-208.
- Troeger, C., Hösl, I., Holzgreve, W. 2007. Cord blood for allogeneic and autologous banking. *European Clinics in Obstetrics and Gynaecology* **3**(2): 81-87.
- Vanneaux, V., El-Ayoubi, F., Delmau, C., Driancourt, C., Lecourt, S., Grelier, A., Cras, A., Cucuini, W., Soulier, J., Lataillade, J.J., Lebousse-Kerdiles, M.C., Oury, J.F., Sibony, O., Marolleau, J.P., Benbunan, M., Uzan, G., Larghero, J. 2010. *In vitro* and *in vivo* analysis of endothelial progenitor cells from cryopreserved umbilical cord blood : are we ready for clinical application ? *Cell Transplantation* **19**(9): 1143-1155.
- Vawter, D.E., Rogers-Chrysler, G., Clay, M., Pittelko, L., Therkelsen, D., Kim, D., Mc Cullough, J. 2002. A phased consent policy for cord blood donation. *Transfusion* **42**: 1268-1274.
- Vrijheid, M., Martinez, D., Aguilera, I., Ballester, F., Basterrechea, M., Esplugues, A., Guxens, M., Larranaga, M., Lertxundi, A., Mendez, M., Murcia, M., Santa Marina, L., Villanueva, C.M., Sunyer, J. 2010. Socioeconomic status and exposure to multiple environmental pollutants during pregnancy : evidence for environmental inequity ? *Journal of Epidemiology and Community Health* **64**.
- Wagner, J.E., Kernan, N.A., Steinbuch, M., Broxmeyer, H.E., Gluckman, E. 1995. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* **346**: 214-219.
- Wagner, J.E., Rosenthal, J., Sweetman, R., Shu, X.O., Davies, S.M., Ramsay, N.K.C., Mc Glave, P.B., Sender, L., Cairo, M.S. 1996. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors : analysis of engraftment and acute graft-versus-host-disease. *Blood* **88**: 795-802.
- Wagner, J.E., Barker, J.N., Defor, T.E., Scott Baker, K., Blazar, B.R., Eide, C., Goldman, A., Kersey, J., Krivit, W., McMillan, M.L., Orchard, P.J., Peters, C., Weisdorf, D.J., Ramsay, N.K.C., Davies, S.M. 2002. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases : influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* **100**: 1611-1618.
- Willemze, R., Rodrigues, C.A., Labopin, M., Sanz, G., Michel, G., Socié, G., Rio, B., Sirvent, A., Renaud, M., Madero, L., Mohty, M., Ferrà, C., Garnier, F., Loiseau, P., Garcia, J., Lecchi, L., Kögler, G., Beguin, Y., Navarrete, C., Devos, T., Ionescu, I., Boudjedir, K., Herr, A.L., Gluckman, E., Rocha, V. 2009. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Leukemia* **23**: 492-500.
- World Marrow Donor Association. 2006. *Policy statement for the utility of autologous of family cord blood unit storage*. 25 mai 2006, WMDA : 8 pages.
- Zhang, Y.N. 2009. Differentiation of mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord Wharton's jelly into hepatocyte-like cells. *Cytotherapy* **5**: 1-11.

Liste non exhaustive des sites internet consultés en 2010 et 2011

Académie Nationale de Médecine : www.academie-medecine.fr
Agence de la Biomédecine : www.agence-biomedecine.fr
Association Cordon Source de vie : www.cordonsourcedevie.org
Association Française de la Maladie de Fanconi : www.fanconi.com
Association Laurette Fugain : www.laurettefugain.org
Banque CryoSave : www.cryo-save.com
Banque Vita34 : www.vita34.de
BMDW : www.bmdw.org
Côté mères : Le partenaire officiel des parents : www.cote-momes.com
EBMT : www.ebmt.org
EuroCord : www.eurocord.org
FACT : www.factwebsite.org
Fondation Générale de Santé : www.sangdecordon.org
ISCT : www.celltherapysociety.org
JACIE : www.jacie.org
NetCord : www.netcord.org
Neuf mois, Site officiel de la périnatalité : www.neufmois.fr
Plateforme EFS-AL Bordeaux, équipe de recherche de B. Dazey : anceropole-gso.org
Swiss Stem Cell Bank : www.stembank.ch
Top santé : www.topsante.com
World Marrow Donor Association : www.worldmarrow.org

Liste des abréviations

AABB : *American Association of Blood Banks*
ABM : Agence de Biomédecine (ex-Etablissement Français des Greffes (**EFG**))
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARS : Agence Régionale de Santé (ex-Agence Régionale d'Hospitalisation (**ARH**))
BMDW : *Bone Marrow Donors Worldwide*
CBE : *Cord Blood Embryonic like stem Cells*
CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé
CFU-GM : *Colony Forming Unit – Granulocyte Macrophage*
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CME : Commission Médicale d'Etablissement
CMV : CytoMégaloVirus
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CNSF : Collège National des Sages-Femmes
CNT : Cellules Nucléées Totales
CS : Cellules Souches
CSE : Cellules Souches Embryonnaires
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CSM : Cellules Souches Mésenchymateuses
CSP : Cellules Souches Périphériques
DLI : *Donor Lymphocyte Infusion*
DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire
EBMT : *European Group for Blood and Marrow Transplantation*
EBV : Epstein Barr Virus
EFS : Etablissement Français du sang (ex-Agence Française du Sang)
EMA : *European Medicines Evaluation Agency* (= **EMA** : Agence Européenne des Médicaments)
FACT : *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*
FDA : *Food and Drug Administration*
FGM : France Greffe de Moelle
FGS : Fondation Générale de Santé
GEE : Groupe Européen d'Ethique
GVH : *Graft Versus Host* (= **GVHD** : *Graft Versus Host Disease*)
GVL : *Graft Versus Leukaemia*
HIV : *Human Immunodeficiency Virus* (= **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine)
HLA : *Human Leukocyte Antigen*
IBMTR : *International Bone Marrow Transplantation Registry*
INED : Institut National des Etudes Démographiques
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISCT : *International Society for Cellular Therapy* (ex-*International Society of Hematotherapy and Graft Engineering* (**ISHAGE**))
ISO : *International Organisation for Standardisation*
JACIE : *Joint Accreditation CommIttEe*
NASA : *National Aeronautics and Space Administration*
NK : *Natural Killer*
OTC : *Over The Counter*
PSL : Produits Sanguins Labiles
QBD : Qualification Biologique des Dons
RFSP : Réseau Français de Sang Placentaire
SFGMTC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
USP : Unité de Sang Placentaire
WMDA : *World Marrow Donor Association*

Liste des illustrations

- Figure 1** : Les annexes embryonnaires : Le placenta et le cordon ombilical après la délivrance (P6)
- Tableau 2** : Taux de cellules CD34+ dans les trois sources actuelles de CSH (P7)
- Figure 3** : Evolution de la répartition des sources de greffons de CSH allogéniques (P11)
- Tableau 4** : Liste des indications thérapeutiques des USP (P18)
- Tableau 5** : Evolution des stocks d'USP dans les registres internationaux (P28)
- Tableau 6** : Répartition des banques dans le monde en 2003 (P31)
- Tableau 7** : Coûts de la conservation du sang placentaire dans des banques privées américaines en 2003 (P34)
- Figure 8** : Informations sur la banque commerciale *CryoSave* (P39-40)
- Figure 9** : Mise en garde des professionnels de santé relative aux activités de la banque *CryoSave* par le Conseil Départemental des Yvelines (P40)
- Figure 10** : Evolution du stock national d'USP dans le RFSP (P46)
- Figure 11** : Liste des banques de sang placentaire et des maternités de collecte en France en juin 2011 (P50)
- Figure 12** : Partenariat entre l'ABM, l'EFS et la FGS (P53)
- Figure 13** : Evolution du RFSP de décembre 2009 à avril 2011 (P55)
- Tableau 14** : Calendrier de la mise en place du don de sang placentaire dans l'agglomération nantaise (P59)
- Figure 15** : Formulaire de consentement de l'ABM (P61)
- Figure 16** : Notice explicative de l'ABM (P62-63)
- Figure 17** : Support d'information de la banque de sang placentaire de l'EFS Ile de France (P64)
- Figure 18** : Support d'information dans les maternités du réseau de la FGS (P64)
- Figure 19** : Don de sang placentaire – Entretien médical (P65-66)
- Figure 20** : Contre-indications au prélèvement de sang placentaire en vue d'une conservation dans une banque du RFSP (P67-68)
- Figure 21** : Processus de mise en banque d'une USP (P72)
- Figure 22** : Transformation d'une USP pour banque (P73)
- Figure 23** : Validation d'USP en production (P74)
- Figure 24** : Qualification clinique néo-natale (P77)
- Figure 25** : Dossier de lot : Miniaturisation et congélation de sang placentaire (P78-79)
- Figure 26** : Kit de miniaturisation SEPAX CS530-4® (P80)
- Figure 27** : Les techniques de miniaturisation (P80)
- Figure 28** : Le système automatisé de congélation et de stockage des USP BioArchive® (P81)
- Figure 29** : Qualification clinique post-natale (P83)
- Tableau 30** : Tarifs d'une cession d'USP (Hors frais de transport) (P88)
- Figure 31** : Livret d'accueil de la banque de sang placentaire du CHU de Montpellier (P92)
- Figure 32** : Affiche de l'EFS sur « *Le sang de cordon : Un don précieux* » (P94)

Annexes

Annexe A : Liste des banques de sang placentaire (colonne de gauche) et des maternités de collecte (colonne de droite) en France en juin 2011 (*Liste des maternités, actualisée au 6 juin 2011, source ABM*) (Les années d'ouverture sont indiquées entre parenthèses)

AQUITAINE – LIMOUSIN

EFS Aquitaine Limousin, Banque de sang placentaire Pl. A. Raba-Léon, BP 24, 33035 Bordeaux Cedex Tél. : 05 56 90 83 79 Ouverture en 1999 565 USP inscrites en 2010 (ABM)	Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux Pl. A. Raba Léon, 33404 Talence Tél. : 05 56 79 56 79 Maternité Bel Air, Polyclinique Bordeaux Nord 15-33 Rue C. Boucher, 33077 Bordeaux Cedex Tél. : 0 826 307 111 Clinique Cenon, Polyclinique Bordeaux Rive droite 100 Cours Victor Hugo, 33152 Cenon Cedex Tél. : 0 826 300 484 Clinique Saint Martin (Maternité FGS) Allée des Tulipes, 33608 Pessac Cedex Tél. : 0 825 138 138 CH de Mont-de-Marsan, Hôpital Layné Av. Pierre de Coubertin, 40000 Mont de Marsan Tél. : 05 58 05 10 10 Clinique du CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren 2 Av. Martin-Luther-King, 87042 Limoges Cedex Tél. : 05 55 05 55 55
---	--

BRETAGNE – PAYS DE LA LOIRE

EFS Bretagne, Banque de sang placentaire Rue Pierre-Jean Gineste BP 91614, 35016 Rennes Cedex Tél. : 02 99 54 42 22 8 ^{ème} banque du RFSP (ouverture en novembre 2010), 10000 accouchements/an Objectif : 1500 USP pour la 1 ^{ère} année (500 USP/maternité) puis 800 USP/maternité en 2012	CHU Hôpital Sud, Service Maternité 16 Bd de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2 Tél. : 02 99 28 43 21 Clinique Mutualiste La Sagesse Pl. Saint Guénolé, 35043 Rennes Cedex Tél. : 02 99 85 75 75 CH Privé St Grégoire 6 Bd de la Boutière, 35768 St Grégoire Cedex Tél. : 02 99 23 33 33
--	---

FRANCHE-COMTE / BOURGOGNE / ALSACE

EFS Bourgogne Franche-Comté, Banque de sang placentaire 1 Bd Alexander Fleming, 25000 Besançon Tél. : 03 81 61 56 15 1990 Prélèvement des USP en intra-familial, 1993 Prélèvement des USP non apparentées 908 USP inscrites en 2010 (ABM)	Maternité du CHU de Besançon (1995) 2 Pl. Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex Tél. : 03 81 21 81 23 Maternité de la Polyclinique de Franche-Comté (Mutualité Française) (2007) 4 Rue Auguste Rodin, BP 4, 25052 Besançon Cedex Tél. : 03 81 41 84 05 Maternité du CH de Belfort (2006) 14 Rue Mulhouse, 90000 Belfort Tél. : 03 84 98 55 91 Clinique Sainte Marthe (Maternité FGS) (2009) 56 Rue de la Préfecture, 21000 Dijon Tél. : 03 80 74 74 00 Maternité, Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical 19 Rue Louis Pasteur, BP 120, 67303 Schiltigheim Cedex Tél. : 03 88 62 83 00
---	--

ILE DE FRANCE

EFS Paris Saint Louis,
Groupement Hospitalier Universitaire Nord
1 Av. Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10
Tél. : 01 42 49 49 49
1^{ère} banque de sang placentaire, Ouverture en 1990,
fermeture en 2002, ré-ouverture en 2009
392 USP inscrites en 2010 (ABM)

EFS Ile de France,
Unité d'Ingénierie et de Thérapie Cellulaire,
Hôpital Henri Mondor
5 Rue Gustave Eiffel, 94017 Créteil Cedex
Tél. : 01 56 72 76 32
Ouverture en 2009
209 USP inscrites en 2010 (ABM)

CHU Robert Debré
48 Bd Sérurier, 75935 Paris Cedex 19
Tél. : 01 40 03 20 00
Hôpital Armand Trousseau
26 Av. du Dr Arnold-Netter, 75012 Paris
Tél. : 01 44 73 74 75
Institut Hospitalier Jacques Cartier
(Maternité FGS)
6 Av. Noyer Lambert, 91300 Massy
Tél. : 01 60 13 60 60
Hôpital privé d'Antony (Maternité FGS)
1 Rue Velpeau, 92166 Antony
Tél. : 01 46 74 37 00
Maternité,
Institut Hospitalier Franco-Britannique
3 Rue Barbès, 92300 Levallois-Perret
Tél. 01 46 39 22 22
Maternité, Hôpital Privé de Seine Saint Denis
7 Av. H. Barbusse, 93156 Le Blanc-Mesnil Cedex
Tél. 01 45 91 55 65
Hôpital privé Paul d'Egine (Maternité FGS)
4 Av. Marx Dormoy, 94507 Champigny sur Marne Cedex
Tél. : 01 49 83 66 00
CH Intercommunal de Créteil
40 Av. de Verdun, 94000 Créteil
Tél. : 01 45 17 50 00
Clinique Armand Brillard (Maternité FGS)
3/5 Av. Watteau, 94130 Nogent sur Marne
Tél. : 01 43 94 81 00

LANGUEDOC-ROUSSILLON

CHU Hôpital Saint-Eloi,
Unité de coordination de la banque de sang
placentaire
80 Av. Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5
Tél. : 04 67 33 75 98
Ouverture février 2010,
Objectif : > 800 USP par an,
> 10000 accouchements/an
152 USP inscrites en 2010 (ABM)

CHU Arnaud de Villeneuve (2010)
371 Av. du Doyen Giraud, 34295 Montpellier
Cedex 5
Tél. : 04 67 33 67 33
Clinique Clémentville (2010)
25 Rue de Clémentville, 34080 Montpellier
Tél. : 04 67 06 70 00
Polyclinique Saint-Roch (2010)
43 Rue du Faubourg Saint-Jaumes, 34967
Montpellier
Tél. : 08 26 88 88 82
CHRU Carémeau (2011)
Pl. du Pr. Robert Debré, 30029 Nîmes Cedex 9
Tél. : 04 66 68 68 68
Polyclinique Kenvale-Kennedy (2011)
Av. Kennedy, 30900 Nîmes
Tél. : 04 66 63 55 55

PROVENCE ALPES COTE D'AZUR

Institut Paoli Calmette de Marseille
232 Bd Sainte Marguerite, 13009 Marseille
Tél. : 04 91 22 33 33
16 USP collectées en 10 ans (FGM), Ouverture en 2001,
fermeture faute de financement en 2005,
ré-ouverture en 2010

Maternité de l'Hôpital de la Conception
147 Bd Baille, 13385 Marseille Cedex 05
Tél. : 04 91 38 38 49

RHONE-ALPES

Annemasse (1999)

1 Rte des Taninges, 74100 Annemasse

Tél. : 04 50 87 69 70

Banque nationale de stockage à long terme
avant l'avènement de la miniaturisation

EFS Rhône-Alpes,

Unité mixte de thérapie cellulaire et tissulaire

464 Rte de Lancey, 38330 Saint-Ismier

Tél. : 04 76 52 92 41

Ouverture en février 2009,

Objectifs : 1000 à 1200 USP par an

EFS Rhône-Alpes,

Banque de tissus et cellules,

Hôpital Édouard Herriot

5 Place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 68 46 20

Ouverture en février 2009,

Objectif : 500 USP pour la 1^{ère} année

336 USP inscrites en 2010 en Rhône Alpes (ABM)

Maternité, CH de Valence

179 Bd Maréchal Juin, 26953 Valence Cedex 9

Tél. : 04 75 75 75 75

Hôpital privé Drome Ardèche,

Clinique Pasteur (Maternité FGS)

294 Bd Général de Gaulle, 07500 Guilhaud-Granges

Tél. : 04 75 75 23 43

Maternité de l'Hôpital Couple-Enfant

Av du marquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

Tél. : 04 76 76 72 97

GH Est, Hôpital Femme-Mère-Enfant

59 Bd Pinel, 69 677 Bron Cedex

Tél. : 04 27 85 55 60

3500 accouchements par an, Objectif : 500 USP par an

Hôpital de la Croix-Rousse

103 Gde Rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon Cedex 4

Tél. : 04 72 07 24 24

Polyclinique de Savoie (Maternité FGS)

8 Rue Fernand David BP 502, 74105 Annemasse Cedex

Tél. : 04 50 95 41 41

1129 accouchements en 2009

CH Saint Joseph-Saint Luc

20 Quai Claude Bernard, 69700 Lyon

Tél. : 04 78 61 81 81

Clinique Belledonne

83 Av. Gabriel Péri, 38400 Saint Martin d'Herès

Tél. : 04 38 38 02 02

CHI Annemasse-Bonneville

17 Rue du Jura Ambilly BP525, 74107 Annemasse Cedex

Tél. : 04 50 87 47 47

Vu, la Présidente du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

DENIAUD BOÛET - Estelle

Le Sang Placentaire : Un Enjeu de Santé Publique en France. Mise en Place du Don de Sang Placentaire dans Deux Maternités de l'Agglomération Nantaise.

Résumé de la thèse :

Depuis leur découverte, les indications thérapeutiques des greffes allogéniques de cellules souches ne cessent d'augmenter, dans le traitement des maladies hématologiques mais aussi dans plusieurs autres types de pathologies. Ces greffes sont réalisées dans le cadre de dons anonymes, gratuits et altruistes, à partir de dons de cellules souches de donneurs vivants, avec trois sources actuelles, la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang placentaire. Face à l'augmentation des greffes allogéniques de cellules souches, le nombre de dons s'avère insuffisant, ce qui confère aux sources de cellules souches un statut d'enjeu majeur de santé publique. Par ses caractéristiques originales, le sang placentaire est une source de cellules souches en plein essor, non seulement chez les enfants, mais aussi de plus en plus chez les adultes. La France développe une politique d'essor du don de sang placentaire, basée sur un réseau spécifique de banques de sang placentaire et de maternités collectrices, pour offrir la possibilité d'une greffe de cellules souches à tout patient dont l'état de santé le nécessite.

La mise en place d'un recueil systématique du sang placentaire ne constitue pas un objectif réaliste. Il faut promouvoir le don de sang placentaire en France pour tendre vers une auto-suffisance. Le développement du réseau français de sang placentaire doit surtout garantir l'anonymat, la gratuité et l'altruisme qui caractérisent le don en France, dans un contexte international où se développent des banques commerciales à but lucratif.

La circulation de dons de sang placentaire entre les pays et la mutualisation des bases de données et des registres à l'échelle internationale démontrent la nécessité d'une harmonisation du don de sang placentaire et des greffes allogéniques de cellules souches, et ce sur l'ensemble de la chaîne, du donneur jusqu'au receveur. Seule cette harmonisation peut permettre à l'avenir de garantir l'accès aux meilleurs soins pour tous.

Initié dans le cadre du projet de mise en place du don de sang placentaire dans deux maternités de l'agglomération nantaise, en réseau avec la banque de sang placentaire de Rennes, ce travail m'a amenée à approfondir les problèmes liés à la communication autour du don de sang placentaire et à l'intervention des différents professionnels de santé. L'implication des pharmaciens d'officine, lors d'un entretien pharmaceutique de début de grossesse, me paraît être un aspect intéressant à développer, pour informer précocement la femme enceinte. Cet exemple pourrait entrer dans le cadre des nouveaux rôles alloués aux pharmaciens référents.

MOTS-CLES : GREFFE DE SANG DE CORDON – DON – ETHIQUE – SANTE PUBLIQUE – MATERNITE – MALADIE HEMATOLOGIQUE

PRESIDENTE : Mme Françoise BALLEREAU, Professeure, Université de Nantes

ASSESEURS :

Mr Frédéric DEHAUT, Directeur EFS-ABG, Professeur associé, Université de Nantes

Mr Gilbert SEMANA, Directeur de l'EFS Bretagne, Professeur, Université de Rennes I
