

N° 79

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009

Annexe au procès-verbal de la séance du 4 novembre 2008

RAPPORT D'INFORMATION

FAIT

*au nom de la commission des Affaires sociales (1) sur le **potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical,***

Par Mme Marie-Thérèse HERMANGE,

Sénateur.

(1) Cette commission est composée de : M. Nicolas About, *président* ; Mme Isabelle Debré, M. Gilbert Barbier, Mme Annie David, M. Gérard Dériot, Mmes Annie Jarraud-Vergnolle, Raymonde Le Texier, Catherine Procaccia, M. Jean-Marie Vanlerenberghe, *vice-présidents* ; MM. François Autain, Paul Blanc, Mme Muguette Dini, M. Jean-Marc Juilhard, Mmes Gisèle Printz, Patricia Schillinger, *secrétaires* ; Mmes Jacqueline Alquier, Brigitte Bout, M. Jean Boyer, Mme Claire-Lise Campion, MM. Jean-Pierre Cantegrit, Bernard Cazeau, Mme Jacqueline Chevé, M. Yves Daudigny, Mme Christiane Demontès, M. Jean Desessard, Mmes Sylvie Desmarescaux, Bernadette Dupont, M. Guy Fischer, Mme Samia Ghali, MM. Bruno Gilles, Jacques Gillot, Mme Colette Giudicelli, MM. Jean-Pierre Godefroy, Alain Gournac, Mmes Sylvie Goy-Chavent, Françoise Henneron, Marie-Thérèse Hermange, Gélita Hoarau, M. Claude Jeannerot, Mme Christiane Kammermann, MM. Marc Laménie, Serge Larcher, André Lardeux, Dominique Leclerc, Jacky Le Menn, Jean-François Mayet, Alain Milon, Mmes Isabelle Pasquet, Anne-Marie Payet, M. Louis Pinton, Mmes Janine Rozier, Michèle San Vicente-Baudrin, MM. René Teulade, Alain Vasselle, François Vendasi, René Vestri.

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
AVANT-PROPOS	5
I. L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES SOUCHES EXTRAITES DU SANG DE CORDON	7
A. COMPRENDRE LA STRUCTURE DU VIVANT	7
1. <i>Les progrès dans la connaissance du vivant</i>	7
a) Fondements de la théorie cellulaire.....	7
b) Découverte des cellules souches	8
2. <i>Le potentiel thérapeutique</i>	11
a) Potence et plasticité	11
b) Les perspectives offertes par la recherche.....	13
B. LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES CELLULAIRES À PARTIR DU SANG DE CORDON OMBILICAL	15
1. <i>Les thérapies existantes</i>	15
a) Thérapies actuelles liées aux maladies du sang	15
b) Thérapies en cours d'élaboration	16
2. <i>L'implication nécessaire de l'Etat</i>	17
a) Une impulsion nécessaire dans un contexte de concurrence scientifique exacerbée	18
b) Le devoir d'information.....	19
II. GARANTIR LE MEILLEUR USAGE DU SANG DE CORDON OMBILICAL	21
A. MOBILISER LES MOYENS FINANCIERS ET HUMAINS	21
1. <i>Une dépendance coûteuse aux importations de greffons</i>	22
a) Des objectifs insuffisants	22
b) Garantir la qualité des unités prélevées.....	25
2. <i>La nécessité d'un réseau de maternités</i>	26
a) L'intérêt de la collecte dans différents bassins de population.....	26
b) Permettre le choix du don	27
B. LES ACTEURS	28
1. <i>La complémentarité possible entre banques publiques et privées</i>	28
a) Les banques privées : un pari sur l'avenir qui doit être encadré	28
b) La participation des banques privées au financement du stockage et de la recherche	30
2. <i>Le statut des acteurs</i>	31
a) La séparation entre opérateurs et régulateurs	32
b) Accréditation et recherche	32
PRÉCONISATIONS	35
TRAVAUX DE LA COMMISSION	37
LISTES DES PERSONNES AUDITIONNÉES	41

ANNEXES	43
A. EQUIPES DE RECHERCHE FRANÇAISE TRAVAILLANT SUR LES CELLULES- SOUCHES EXTRAITES DU SANG DE CORDON OU ADULTE	45
B. PROGRAMME DE RECHERCHE DE L'ÉQUIPE DU MÉDECIN EN CHEF LATAILLADE À L'HÔPITAL MILITAIRE PERCY	49
C. LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE - ETUDE DE LÉGISLATION COMPARÉE.....	57

Mesdames, Messieurs,

L'humanité dispose d'une ressource thérapeutique abondante, simple d'accès et ne posant aucun problème éthique majeur. Il s'agit du sang placentaire, appelé plus communément sang de cordon ombilical car c'est dans cette partie du placenta qu'il est collecté. Le sang transitant par le cordon ombilical, qui alimente en oxygène l'enfant à naître, a été considéré depuis le début du XX^e siècle comme un moyen de soigner les pathologies sanguines en raison de sa grande richesse cellulaire. On sait aujourd'hui plus précisément qu'il s'agit d'une richesse en cellules souches capables de reconstruire les tissus humains lésés.

Cette propriété du sang de cordon est à l'origine de trois types d'application. La première, déjà courante, est la thérapie des maladies du sang, où le cordon ombilical remplace avantageusement les greffes de moelle osseuse. Plus de dix mille personnes ont bénéficié d'une greffe de cellules extraites du sang de cordon depuis la première opération réalisée voici vingt ans par le professeur Eliane Gluckman et son équipe de l'hôpital Saint-Louis.

La deuxième est une perspective dont la réalisation se dessine à court terme : il s'agit de collecter dans le sang les cellules souches capables de reconstituer la peau, ce qui permettra d'une part, de soigner les grands brûlés, d'autre part, de donner aux pharmacologues des tissus humains constituant une alternative pour tester leurs nouveaux médicaments, susceptibles de remplacer en tout ou partie les modèles animaux, voire humains, sur lesquels ils travaillent.

Le dernier type d'application est attendu à moyen ou long terme. Il s'agit de développer à partir des cellules souches extraites du sang de cordon des thérapies régénérant différents organes, allant du muscle cardiaque à la rétine et sans doute jusqu'aux neurones du cerveau. L'enjeu de santé publique se double ici d'une question stratégique pour permettre à la recherche française de se maintenir au plus haut niveau, dans un contexte de concurrence internationale exacerbé.

La France, pionnière en matière de thérapies issues du sang de cordon, ne peut se passer d'une politique publique en ce domaine d'autant que, malgré ses avantages objectifs (plus de huit cent mille naissances chaque

année, une pratique de collecte et de stockage d'une excellence internationalement reconnue), elle accuse un retard considérable en matière de nombre d'unités disponibles par habitant et ne se situe qu'au seizième rang mondial derrière de nombreux pays européens et émergents. Cette politique publique est nécessaire pour ne plus traiter comme un simple déchet opératoire ce qui demain pourrait sauver des vies. D'une part, il s'agit de concrétiser l'espoir né des découvertes de la médecine en matière de biologie puis de thérapie cellulaire au cours des vingt dernières années. D'autre part, il apparaît nécessaire, dans le domaine facilement fantasmagique des cellules souches, d'informer véritablement et pleinement l'opinion publique.

En effet, le constat d'une plus grande artificialisation de la vie humaine est largement répandu. L'homme est de moins en moins dépendant de la nature mais de plus en plus dépendant de ses propres créations. Le développement de la science du vivant depuis le XIX^e siècle, et surtout depuis l'essor des biotechnologies, donne pour la première fois à notre espèce la possibilité de connaître, pour les imiter, les processus fondamentaux de la vie que sont la création et la division cellulaires. Ainsi, l'homme voit se dessiner la possibilité de s'affranchir de la fatalité biologique qui marque sa condition. Ces progrès offrent la promesse de guérir de nombreuses maladies, voire de remédier à des handicaps, et en cela le progrès est porteur d'un espoir que les pouvoirs publics doivent accompagner. Il faut néanmoins prendre garde que l'homme, de moins en moins soumis à la fatalité, ne se considère également comme affranchi de toute hérédité et de toute filiation. Ceci impliquerait qu'il ne serait plus redevable de son existence qu'à lui-même, indépendamment de tout lien familial ou social. Rien ne s'opposerait donc à ce qu'il développe, avec l'aide de la science, ses capacités jusqu'à leur plus extrême limite, voire se lance dans la quête illusoire de l'immortalité. Si pareille recherche paraît très minoritaire, il ne faut pas négliger l'impact que ces notions, édulcorées, peuvent avoir au sein de la population. Les annonces très médiatiques de régénération d'organes qui pourraient un jour éventuellement être « réparés » ou « recréés » sont génératrices d'attentes déraisonnables. Il est donc nécessaire qu'une limite éthique soit posée au fantasme d'une humanité auto-fondée et parvenant à s'affranchir une fois pour toutes de la nature. Ceci permettra l'élaboration d'un discours politique clair, susceptible d'informer le citoyen relativement aux perspectives médicales et lui permettant d'agir en tant que membre responsable de la collectivité et de l'humanité. Ainsi, toute atteinte au principe de solidarité qui fonde l'approche française des produits issus du corps humain depuis les lois de bioéthique, c'est-à-dire le principe du don anonyme, gratuit et non dirigé, doit être envisagée avec la plus grande prudence.

Afin de concrétiser l'espoir tout en gardant la raison, ce rapport s'interroge sur les finalités de la collecte de sang de cordon liée aux progrès des connaissances et au développement des thérapies, avant de se pencher sur les moyens à engager pour permettre le meilleur usage du sang collecté.

I. L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES SOUCHES EXTRAITES DU SANG DE CORDON

Le sang de cordon ombilical est une ressource thérapeutique particulièrement riche qu'une politique de santé publique efficace et prévoyante se doit de préserver. Afin de mesurer l'ampleur des avancées déjà acquises ou prévisibles, il est nécessaire de comprendre quels ont été les progrès en matière de connaissance du fonctionnement des cellules et de mesurer l'intérêt scientifique, fondamental et médical de ce qu'on ne peut plus considérer comme un simple « résidu opératoire ».

A. COMPRENDRE LA STRUCTURE DU VIVANT

Connaissance du corps humain et thérapeutique sont indissolublement liées. Le progrès de l'une suppose et provoque à la fois l'amélioration de l'autre. La recherche en matière de biologie humaine n'est donc jamais loin des applications cliniques. Un domaine en particulier a vu le lien entre recherche fondamentale et application s'accélérer, voire s'inverser, au cours des dernières décennies : la biologie cellulaire. Appréhender théoriquement la composition des tissus vivants encourage à la maîtriser pratiquement, c'est-à-dire à réparer les tissus ou à les remplacer en en créant de nouveaux. Comprendre les perspectives ouvertes par l'utilisation des cellules extraites du sang de cordon ombilical impose donc de saisir comment s'articulent, dans ce domaine spécifique, progrès des connaissances et prise en compte du potentiel thérapeutique des nouvelles découvertes.

1. Les progrès dans la connaissance du vivant

A partir de bases posées à la fin du XIX^e siècle, la connaissance des structures du vivant a progressé peu à peu jusqu'aux avancées majeures des années quatre-vingt qui ont permis le développement des thérapies cellulaires fondées sur l'identification, la reproduction et la greffe de certains types de cellules souches.

a) Fondements de la théorie cellulaire

La première observation de cellules est liée au développement du microscope et date de 1665. Son auteur, le savant anglais Robert Hooke, est également à l'origine de l'analogie entre les structures closes qu'il avait identifiées dans le liège et les cellules monacales. De cette analogie est né le nom des cellules vivantes. Cependant, malgré l'ancienneté de l'identification des cellules, leur nature et leur fonctionnement n'ont pu être établis que très

progressivement et après de nombreux débats¹. Georges Canguilhem² associe la théorie cellulaire à deux postulats qui se trouvent réunis pour la première fois en 1849 dans la *Pathologie cellulaire* de l'Allemand Rudolf Virchow :

1. tout organisme vivant est un composé de cellules, la cellule étant tenue pour l'élément vital porteur de tous les caractères de la vie ;
2. toute cellule dérive d'une cellule antérieure.

Il en découle que l'œuf d'où naissent les organismes vivants sexués est une cellule dont le développement s'explique uniquement par la division.

Canguilhem date la consécration de la théorie cellulaire de 1874, année où Claude Bernard, étudiant du point de vue physiologique les phénomènes de nutrition et de génération communs aux animaux et aux végétaux, écrit : « *Dans l'analyse intime d'un phénomène physiologique on aboutit toujours au même point, on arrive au même agent élémentaire, irréductible, l'élément organisé, la cellule* ». La cellule, c'est « *l'atome vital* ».

La composition du vivant une fois connue, se posait alors la question suivante : « *si le corps est réellement une somme de cellules indépendantes, comment expliquer qu'il forme un tout fonctionnant de manière uniforme ?*³ ». Au-delà des mécanismes de division cellulaire, c'est donc la manière dont elles parviennent à exercer une fonction spécifique dans l'organisme, leur spécialisation, qui est devenue un objet d'étude. Les recherches effectuées en ce domaine ont permis, au cours du dernier demi-siècle, la découverte de cellules encore non spécialisées, les cellules souches.

b) Découverte des cellules souches

Le terme de cellule souche apparaît, semble-t-il, dans les années soixante comme équivalent du terme anglais « *stem cell* », littéralement « *cellule tige* », apparu en 1883. Le terme « *souche* » ne renvoie donc pas à une dimension statique mais à une dynamique « *végétative, c'est-à-dire support de vie et de transformation vitale* »⁴. Dès les années vingt, des cellules souches étaient découvertes chez le poulet mais ce n'est que trente ans plus tard qu'une telle découverte est faite également chez le mammifère, puis spécifiquement chez l'homme. Le terme a rencontré un très grand succès médiatique à partir des années quatre-vingt-dix, qui a pu faire oublier que sa définition a longtemps fait l'objet de controverses.

¹ Cf. François Duchesneau, *Genèse de la théorie cellulaire*, Montréal, Bellarmin ; Paris, Vrin, 1987, et article « *cellule* » in *Dictionnaire de philosophie des sciences*, sous la direction de Dominique Lecourt, Presses universitaires de France, Quadrige, 2004.

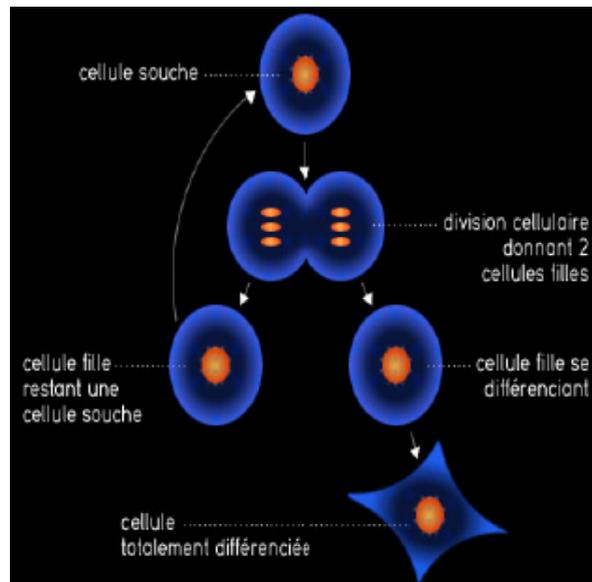
² « *La théorie cellulaire* » in *La connaissance de la vie*, Vrin, 2006 (1965).

³ *Idem*.

⁴ Alain Rey « *Les cellules-souches sont-elles bien nommées* », *M/S : médecine sciences*, vol. 19, n^{os} 6-7, p. 645, <http://id.erudit.org/iderudit/006815ar>

Selon les termes employés par François Gros, professeur honoraire au collège de France et spécialiste reconnu de cette question : « *Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui, comme leur nom l'indique, sont à l'origine de la formation des divers tissus de l'organisme, soit au cours de l'embryogénèse normale, soit chez l'adulte, au cours de la régénération de ces tissus consécutive à un traumatisme, ou encore après avoir été greffées sur un animal receveur (exemple : greffes de moelle). Elles apparaissent dans les tout premiers stades du développement de l'embryon alors que les tissus ne sont pas encore formés par les mécanismes de différenciation. Le fait remarquable est cependant qu'elles ne se convertissent pas toutes in vivo en cellules spécialisées puisqu'elles persistent à l'état de cellules souches multipotentes en très petit nombre certes, mais de façon pérenne dans la plupart des tissus des organismes à l'état adulte*¹. »

Définition d'une cellule souche



Copyright SO2 média pour la Cité des Sciences et de l'industrie, 2001

On en déduit une répartition principale entre deux types de cellules souches :

- les unes sont issues de l'ovocyte fécondé à différents stades de son développement. Elles sont dites, selon l'état d'avancement du processus, embryonnaires ou fœtales ;

- les autres sont issues du cordon ombilical ou du corps humain constitué. Elles peuvent être regroupées sous le terme de cellules souches somatiques, le terme de cellule souche adulte étant réservé aux cellules souches présentes dans le corps humain.

¹ Article « *Biologie et médecine (Perspective)* » in *Dictionnaire de la pensée médicale*, sous la direction de Dominique Lecourt, Puf, 2004.

Cette division en deux catégories apparaît comme la *summa divisio* en termes de recherche, de thérapeutique et d'éthique. On leur ajoute néanmoins parfois un autre groupe de cellules dites « *précurseurs* », que l'on trouve dans tous les types de tissus, qui sont issues de la division des cellules souches et sont plus spécialisées ; elles sont déjà fonctionnelles¹.

Divers types de cellules souches spécialisées ont été progressivement identifiées dans les tissus adultes. Le bilan de la recherche dressé en 2000² pouvait ainsi affirmer :

« Des cellules souches (...) capables de “réparer” les tissus suivants ont été identifiées avec certitude chez l'homme : cellules souches nerveuses, hématopoïétiques, épidermiques, intestinales, osseuses, pancréatiques, hépatobiliaires, musculaires lisses, musculaires squelettiques. » Les différents types de cellules souches se différencient donc en divers types de cellules spécialisées.

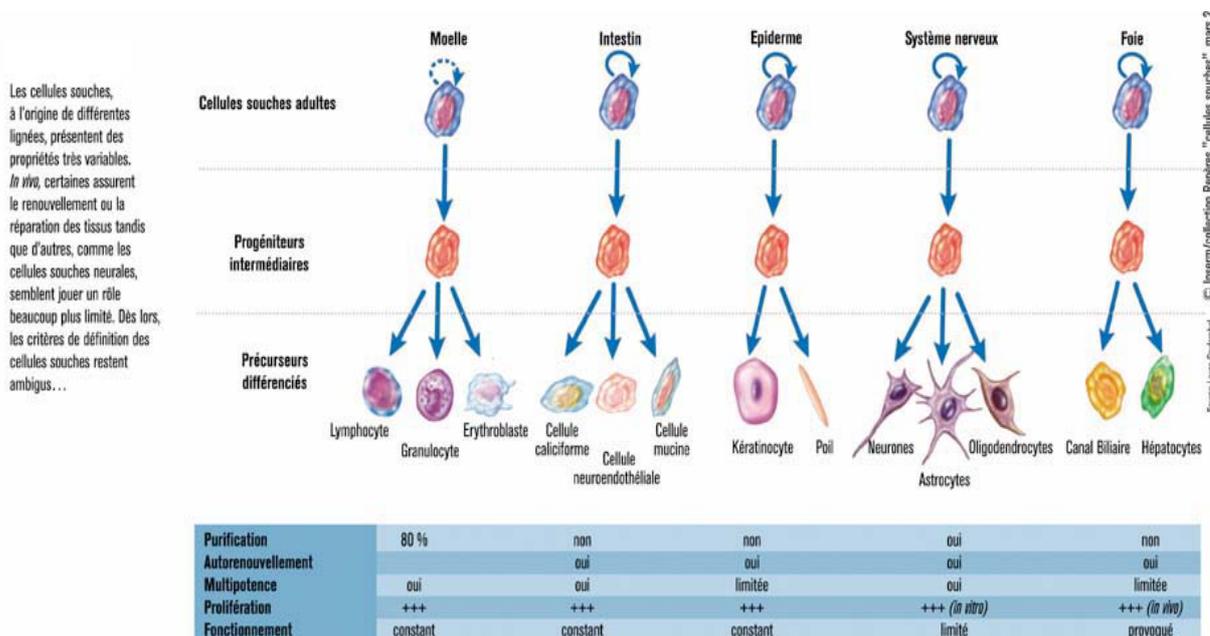
Elles permettent aux différents organes de se régénérer, certaines quotidiennement et d'autres en cas de traumatisme. Comme le note le rapport de 2000, dans le corps humain : *« Les cellules souches de trois tissus (sang, peau, intestin) fonctionnent en permanence, pendant la vie, pour renouveler régulièrement l'ensemble des cellules. (...) Quant à celles des autres tissus, elles ne sont activées que lorsque la nécessité d'une réparation se fait sentir. Elles sont par exemple présentes dans la moelle et, une fois greffées, reforment tous les éléments du sang (lesquels sont d'ailleurs en constant renouvellement). On les retrouve à l'état de cellules satellites dans les muscles adultes dont elles assurent la régénération post-traumatique. Elles permettent de reconstituer le derme et une partie de l'épiderme chez les brûlés. On est parvenu à les mettre en évidence dans le cerveau adulte et, sous certaines conditions, dans le foie ».*

L'enjeu pour la recherche médicale est donc d'identifier ces cellules souches puis de connaître et de maîtriser leur processus de spécialisation afin de reconstruire non seulement les tissus atteints de lésions ou de malformations qui se réparent spontanément mais également ceux qui ne le font pas ou pas entièrement. Dans cette perspective, des travaux sont engagés tendant à permettre la reconstruction du muscle cardiaque, de la rétine, des dents, voire des neurones. Le potentiel thérapeutique des différents types de cellules souches doit donc être précisé.

¹ Rapport remis en novembre 2000 sur « Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique, comparaison avec les cellules souches embryonnaires » - Rapport établi à la demande de Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'académie des sciences - <http://www.ladocumentationfrançaise.fr/rapports-publics/014000287/index.shtml>.

² *Idem*.

Les différents types de cellules souches adultes et leur descendance



<http://science-citoyen.u-strasbg.fr/dossiers/souches/html/partie4/index.html>

2. Le potentiel thérapeutique

Au-delà de l'origine tissulaire des cellules souches, c'est leur capacité à se diviser en un plus ou moins grand nombre de cellules spécialisées qui détermine leur intérêt thérapeutique. L'étude du potentiel original des différents types de cellules souches doit s'appuyer sur les perspectives d'augmentation offertes par la recherche.

a) Potence et plasticité

La recherche fondamentale en biologie a élaboré une catégorisation devenue classique dans laquelle on range les différents types de cellules souches¹ ; on parle de cellules :

- totipotentes, lorsque le type cellulaire peut se différencier en donnant tous les types cellulaires de l'organisme ;
- pluripotentes, lorsque le type cellulaire peut se différencier en un nombre plus restreint de types spécialisés ;
- multipotentes, lorsque le type cellulaire peut produire des cellules de morphologie et de fonction très différentes, généralement groupées au sein d'un même organe ou tissu (ainsi les cellules souches hématopoïétiques qui produisent l'intégralité du sang) ;
- unipotentes ou différenciées, lorsque le type cellulaire est stable et ne peut plus évoluer vers d'autres types.

¹ Pascal Nouvel, article « Thérapie génique de seconde génération » in Dictionnaire de la pensée médicale, op. cit.

L'intérêt porté par la recherche aux cellules souches embryonnaires ou fœtales vient de ce qu'elles conservent le plus grand nombre de cellules totipotentes ou pluripotentes puisque, par nature, elles ne se sont pas encore spécialisées pour former un organe particulier. Il convient cependant de souligner que certaines cellules somatiques (donc issues des tissus adultes ou du sang de cordon) demeurent multipotentes voire pluripotentes. Elles offrent donc théoriquement le même intérêt que celles ayant le même potentiel mais issues du fœtus ou de l'embryon. De plus, elles présentent l'avantage de ne pas se trouver confrontées à un problème éthique. La difficulté de leur étude et de leur utilisation thérapeutique est pratique : d'une part, elles sont peu nombreuses par rapport aux cellules de même type contenues dans les tissus fœtaux ou embryonnaires ; d'autre part, elles sont moins nombreuses dans les tissus adultes et dans le sang de cordon que les autres types de cellules. Elles sont de ce fait moins facilement identifiables et plus difficiles à extraire. Il faut donc espérer que le progrès des techniques de recherche permettra rapidement de mieux isoler ces cellules.

Mais avant même d'atteindre ce résultat, les connaissances acquises au cours des dernières années ont prouvé l'intérêt des cellules différenciées en matière thérapeutique : non seulement elles peuvent être utilisées pour réparer les tissus dont elles sont issues, mais il apparaît en outre que, malgré leur spécialisation, ces cellules peuvent, en fonction du milieu où elles sont placées, se diviser en cellules d'un type nouveau. On parle de leur « plasticité ». Ainsi en 2003, dans un article consacré aux cellules souches adultes, le professeur Ali Turhan¹ pouvait écrire : « *Jusqu'à une date récente, les cellules souches adultes, définies classiquement par leurs propriétés d'autorenouvellement et de différenciation, étaient considérées comme étant spécifiques d'organes. Cette notion a été défiée par des expériences montrant que la greffe de certains tissus, notamment la moelle osseuse, pouvait générer chez l'animal létalement irradié, non seulement des cellules hématopoïétiques mais aussi des cellules musculaires, hépatiques et même neuronales* ». La recherche laisse cependant subsister une incertitude, soulignée à l'époque par le professeur Turhan : des cellules totipotentes, dont la présence n'aurait pas été repérée, pourraient en fait être à l'origine de la formation des nouvelles cellules. Néanmoins, la plasticité des cellules souches adultes spécialisées semble désormais établie.

Ainsi l'organisme adulte et le sang de cordon contiennent des cellules souches à fort potentiel et des cellules souches déjà spécialisées mais capables de « *transdifférenciation* », c'est-à-dire de produire des cellules spécialisées qui ne soient pas celles du tissu dont elles proviennent mais du tissu dans lequel elles sont implantées. La recherche tend donc à leur reconnaître un potentiel thérapeutique plus grand qu'on ne le pensait à l'origine ; en outre elle a désormais les moyens d'améliorer ce potentiel.

¹ « *Plasticité des cellules souches adultes* » (résumé), *Hématologie*, 2003, vol. 9, n° 2, pp. 105-116.

b) Les perspectives offertes par la recherche

Le nombre de thérapies cellulaires efficaces reste en effet réduit par rapport aux possibilités de reconstruction des tissus, mais il augmente progressivement grâce à divers types de travaux, qui ouvrent des perspectives en matière thérapeutique. « *Il est clair que l'ensemble de ces travaux a ouvert un nouveau chapitre de la biologie du développement et, peut-être, à plus ou moins long terme, de la médecine régénérative* » affirme François Gros¹. Ainsi, la valeur thérapeutique des cellules souches dépend à l'évidence des progrès de la science. Ceux-ci sont à attendre à plusieurs niveaux.

Au niveau fondamental tout d'abord, si les mécanismes de division cellulaire sont bien connus depuis longtemps, ce n'est pas encore le cas des mécanismes de spécialisation. En dehors de toute pression pour l'obtention de résultats immédiatement traduisibles sur le plan thérapeutique, il est donc important que des équipes de recherche puissent se consacrer à la mécanique cellulaire. Leurs travaux permettront de comprendre le fonctionnement des cellules souches, les raisons de leur permanence dans certains tissus une fois passé le stade embryonnaire et les moyens par lesquels elles en viennent à créer certains types, et non d'autres, de cellules spécialisées puis définitivement différenciées.

Ensuite, en ce qui concerne le nombre de cellules disponibles, plusieurs pistes s'avèrent porteuses d'espoir. Tout d'abord, la possibilité de reproduire en laboratoire des cellules souches est devenue un axe essentiel de la recherche. L'« *expansion cellulaire* » qui permettrait l'accroissement du nombre de cellules cultivées en laboratoire à partir d'un faible nombre de cellules prélevées pourrait un jour permettre de s'affranchir de la contrainte liée à la taille des greffons nécessaires pour pratiquer une thérapie.

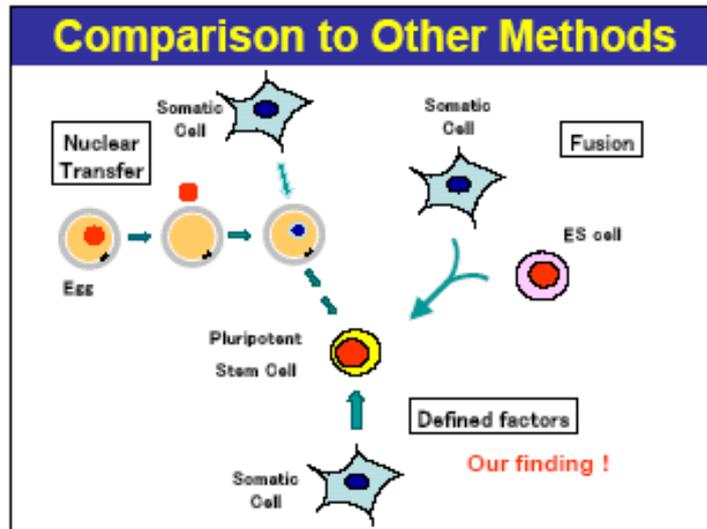
Par ailleurs, la transdifférenciation des cellules souches adultes peut déjà être obtenue en laboratoire. Une cellule souche déjà spécialisée peut donc, par transfert de noyau, être transformée en cellule souche d'un autre type de tissu. Il est même possible, depuis les travaux du professeur Shinya Yamanaka de l'Université de Kyoto dont les premiers résultats ont été annoncés en novembre 2007 et dont le perfectionnement a été obtenu moins d'un an plus tard, le 9 octobre 2008², de faire régresser une cellule souche adulte déjà spécialisée vers la pluri voire la totipotence. Ces cellules sont dites « *cellules souches pluripotentes induites* » ou iPS (de l'anglais *induced pluripotent stem cells*) Le « *matériau* » vivant ayant le plus fort potentiel de reconstruction tissulaire est donc actuellement accessible à partir des tissus adultes, ce qui a incité plusieurs équipes de chercheurs à se détourner des recherches sur le fœtus et l'embryon qui présentent moins d'intérêt, étant

¹ Article « *Biologie et médecine (Perspective)* », *op. cit.*

² Ccf. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20601124&sid=audCgl.ZSJ4Q&refer=home>

donné les contraintes imposées par leur cadre légal et la difficulté éthique que posent de tels travaux¹.

D'une cellule somatique à une cellule souche pluripotente par transfert de noyau



<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/rc02/index.html>

Enfin, en ce qui concerne plus précisément les cellules extraites du cordon ombilical, qui devraient être la ressource cellulaire la plus facilement accessible, deux choix doivent être faits pour permettre à la recherche d'approfondir les connaissances déjà acquises. D'une part, les échantillons prélevés qui ne peuvent servir de greffon en raison de la quantité insuffisante de sang recueilli ou de sa qualité, doivent être rendus disponibles pour les chercheurs. D'autre part, il est important que la recherche de cellules puisse se faire non seulement sur le sang extrait du cordon mais, comme c'est le cas déjà dans de nombreux pays et systématiquement en Chine, sur le cordon lui-même et sur le placenta qui peuvent également être des ressources importantes de cellules souches.

Le nombre de cellules disponibles et leur potentiel de différenciation peuvent donc tous deux être améliorés grâce aux travaux de recherche actuellement en cours. Un accent complémentaire à celui mis sur la recherche appliquée doit être placé sur la recherche fondamentale afin que soient mieux connus, et donc plus facilement reproduits, les mécanismes par lesquels les cellules souches permettent de réparer les tissus lésés.

La découverte des cellules souches a fait profondément évoluer notre connaissance du corps humain et a ouvert de nouvelles perspectives

¹ C'est le sens de l'annonce faite par le professeur Ian Wilmut, « inventeur » de la brebis Dolly, le 18 novembre 2007.

thérapeutiques que les recherches actuelles ne font que préciser. Les cellules extraites du sang sont déjà couramment utilisées dans un but thérapeutique, et avec succès.

B. LE DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES CELLULAIRES À PARTIR DU SANG DE CORDON OMBILICAL

Les thérapies utilisant les cellules souches ont au moins quarante ans puisque la première greffe de moelle osseuse a été pratiquée en 1969 par Edward Donnall Thomas, prix Nobel de médecine en 1990, en se fondant sur la recherche qu'il avait menée depuis les années cinquante. Or, on sait désormais que les greffes de moelle osseuse sont en fait des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Quatre mille deux cent trente-neuf greffes ont été pratiquées en France en 2007¹. L'idée d'utiliser les cellules contenues dans le sang de cordon ombilical est ancienne, un article paru dans la revue *The Lancet* envisageait cette possibilité dès 1939 et la première tentative pour soigner par transfusion une patiente atteinte d'un cancer date de 1963. Mais c'est seulement en 1988 que l'équipe du professeur Eliane Gluckman à l'hôpital Saint-Louis a établi le protocole désormais suivi en opérant avec succès la première greffe pour soigner un enfant atteint de la maladie de Franconi. Les thérapies issues du sang de cordon, que ce soit pour soigner les maladies de la moelle osseuse ou reconstituer le derme, appellent l'implication de l'Etat qui doit agir en tant que force d'impulsion sous peine de voir un jour sa responsabilité potentiellement engagée du fait du manque d'informations fournies.

1. Les thérapies existantes

C'est d'abord vers les maladies du sang qu'ont porté, avec succès, les efforts thérapeutiques fondés sur le sang de cordon ombilical. Dans un second temps, les progrès dans la connaissance des différents types de cellules souches et de leur fonctionnement permettront, sans doute bientôt, l'élaboration de nouvelles thérapies susceptibles de réparer le derme des irradiés et des grands brûlés.

a) Thérapies actuelles liées aux maladies du sang

Les cellules souches hématopoïétiques contenues dans le sang de cordon remplacent avantageusement celles de la moelle osseuse pour plusieurs raisons. D'une part, la plus grande immaturité des cellules souches du sang de cordon permet une meilleure efficacité des greffes. D'autre part, les chances de trouver un échantillon de sang de cordon compatible avec un malade sans lien de parenté avec le donneur sont très nettement supérieures à celles de trouver un donneur de moelle osseuse pour une greffe dite allogénique². Les

¹ Agence de la biomédecine, rapport annuel 2007, p. 203.

² Greffe provenant d'un donneur par opposition à une greffe autologue.

chiffres donnés par le professeur Gregory Katz-Benichou¹ pour les Etats-Unis en témoignent : un tiers environ des patients en attente d'une greffe de moelle sont amenés à chercher un donneur à l'extérieur de leur famille et moins d'un tiers d'entre eux (9 % du nombre total de patients) trouvent un donneur compatible ; à l'inverse, dans le monde entier, toutes les recherches faites sur les bases recensant les greffons de sang de cordon disponibles sont fructueuses. **Ainsi tous les patients devant subir une greffe de sang de cordon trouvent un greffon compatible.** Plus de 20 000 personnes ont donc pu être greffées depuis 1988 et il n'est pas étonnant de constater que la part des greffes de sang de cordon croît chaque année aux dépens des greffes de moelle. En 2007, les greffes de sang de cordon représentaient 27 % des greffes allogéniques pratiquées en France².

Une découverte thérapeutique a considérablement renforcé l'utilisation du sang de cordon comme alternative à la moelle osseuse : en raison de la relative facilité avec laquelle ils sont acceptés par l'organisme, les greffons de sang de cordon peuvent être combinés avant d'être greffés. Ceci implique que la greffe, un temps limitée aux enfants en raison de la taille du greffon, peut désormais être effectuée sur des adultes par combinaison de deux greffons.

Au total, la greffe de sang de cordon est utilisée aujourd'hui dans près de quatre-vingt-cinq indications thérapeutiques. Elle « *traite de nombreux cancers du sang (leucémies, lymphomes), des thalassémies et des drépanocytoses, des maladies auto-immunes et de nombreuses maladies rares (Tay-Sachs, Niemann-Pick, Krabb, Hurler, Gaucher, etc.). En France, environ 126 000 personnes sont touchées chaque année par ces quatre-vingt-cinq maladies³* ».

b) Thérapies en cours d'élaboration

La France se situe à la pointe des thérapies visant à reconstituer les os en cas de lésions particulièrement importantes, ou le derme des victimes d'irradiation ou des grands brûlés. Depuis 2002, le service du médecin en chef Lataillade à l'hôpital militaire Percy à Clamart a obtenu des résultats remarquables pour ces blessures d'une particulière gravité en utilisant les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse⁴. Celles-ci permettent la reconstruction de tissus osseux sur des fractures qui ne peuvent guérir spontanément, la réparation de lésions dues aux irradiations et la constitution de greffons de peau. Un projet commun à plusieurs partenaires, dont l'Inserm, est en cours pour permettre d'isoler les cellules souches mésenchymateuses contenues dans le sang de cordon, dont les effets devraient

¹ « *Umbilical cord banking : economic and therapeutic challenges* », *International Journal of Healthcare Technology and Management*, vol. 8, n° 5, 2007, pp. 464-477.

² Agence de la biomédecine, *op. cit.* p. 204.

³ Gregory Katz, « *Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel* », *Les Echos*, supplément *L'art d'entreprendre*, 19 juin 2008.

⁴ Cf. la communication du médecin en chef à votre rapporteur en annexe.

être particulièrement bénéfiques pour les malades : les cellules extraites du sang de cordon seront immédiatement disponibles en grand nombre, ce qui permettra un traitement rapide alors que le prélèvement et la mise en culture des cellules extraites de la moelle osseuse des malades eux-mêmes peut prendre jusqu'à quinze jours, ce qui affecte les chances de survie. Une fois encore, la richesse et la disponibilité de la ressource sont les facteurs qui renforcent l'utilité thérapeutique du sang de cordon.

En dehors de ce cas précis, plusieurs équipes françaises et internationales travaillent sur les applications thérapeutiques liées au sang de cordon, parmi lesquelles celle du professeur Colin McGuckin à l'Université de Newcastle. Ce dernier est également le président du consortium Novus Sanguis qui se consacre particulièrement à la recherche en ce domaine. Lors de son lancement à Paris, le 14 mai 2008, quatre principales voies d'avenir ont été tracées en matière thérapeutique : le diabète juvénile, la neurologie, les maladies du foie et du rein et la cardiologie. Au travers notamment de bio-implants constitués à partir de cellules souches extraites du sang de cordon, différentes thérapies, dont certaines en sont déjà au stade de l'essai clinique (par exemple les bio-implants de valves cardiaques au Deutsches Herzzentrum de Berlin qui offrent l'avantage de pouvoir être implantés dès la petite enfance et de grandir avec le porteur), pourraient voir le jour au cours des quinze prochaines années.

Il est également important de mentionner une application importante et immédiate des cellules souches sur laquelle travaille l'équipe du docteur George Uzan au sein de l'Inserm. En matière de pharmacopée, que ce soit par l'intermédiaire de la constitution de tissus en laboratoires ou sur les cellules souches elles-mêmes, il est désormais possible d'effectuer des essais de médicaments sans avoir recours à des modèles vivants. Les résultats sont donc plus fiables, car effectués sur des cellules humaines, et plus conformes aux principes éthiques.

On l'a vu, les thérapies fondées sur l'utilisation du sang de cordon existent depuis au moins vingt ans et vont vraisemblablement se multiplier au cours des prochaines années, bien au-delà des maladies du sang. Si la richesse cellulaire du sang de cordon est un élément déterminant de son succès thérapeutique, sa disponibilité n'est pas moins importante : cela engage l'action de l'Etat.

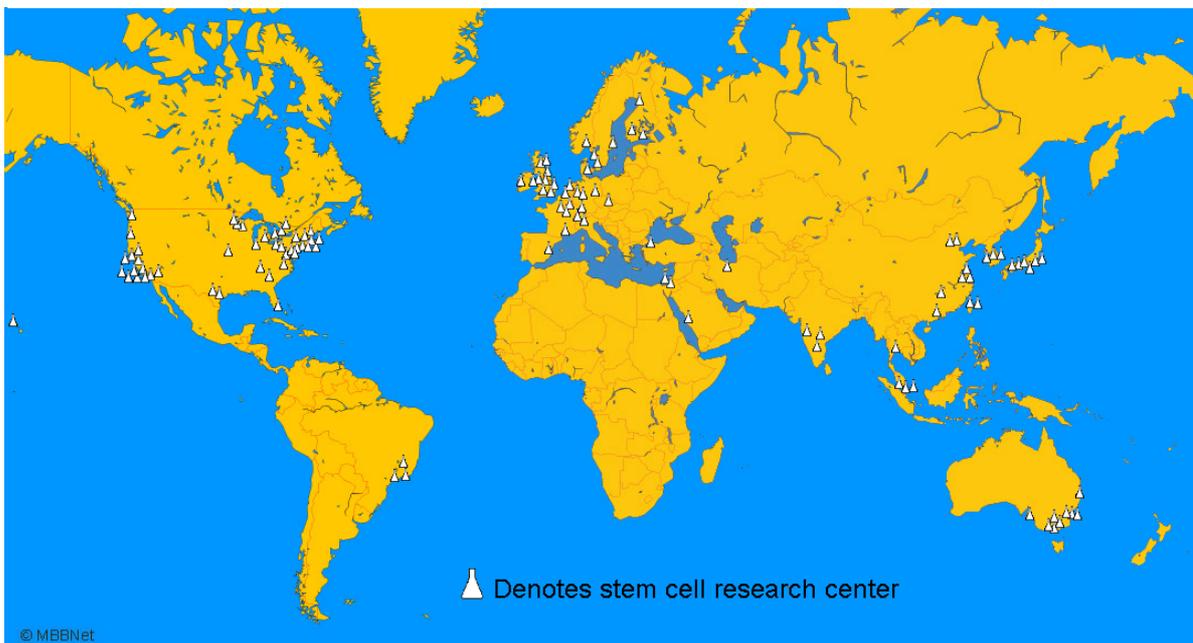
2. L'implication nécessaire de l'Etat

Le rôle de l'Etat est essentiel en matière de développement des thérapies utilisant le sang de cordon. Il doit ainsi avoir un rôle d'impulsion, garant d'une politique de santé publique vigilante et tournée vers l'avenir ainsi que de la place de la France dans un contexte de concurrence scientifique devenue mondiale. Il doit également garantir la pleine information des citoyens afin de les prévenir contre toute illusion dangereuse.

a) Une impulsion nécessaire dans un contexte de concurrence scientifique exacerbée

Le développement de la recherche sur le sang de cordon et des thérapies cellulaires est lié depuis l'origine aux politiques étatiques. C'est la nécessité de se préparer à une éventuelle guerre nucléaire qui a favorisé le financement public des recherches sur le sang de cordon dans les années soixante aux Etats-Unis, car il constitue une ressource facilement collectable et mobilisable pour soigner les irradiés dont les tissus doivent être régénérés.

Mais l'action de l'Etat ne se cantonne pas, fort heureusement, à l'anticipation des conflits. Elle doit aussi construire l'avenir en ayant à cœur le souci de préserver la vie des malades et la place de la France au premier rang des sciences de la vie. Il est frappant de constater comment les pays d'Asie se sont saisis de la question des cellules souches somatiques pour allouer les moyens nécessaires à leur utilisation. Au Japon, en Corée et en Chine, des instituts spécifiques dotés de moyens importants ont été créés pour prolonger les découvertes des scientifiques nationaux. Le nombre de centres de recherches sur les cellules souches d'importance mondiale recensés par l'université du Minnesota en 2004 fait apparaître cette tendance ainsi que la prédominance des Etats-Unis en la matière.



Principaux centres de recherche sur les cellules souches

Source : <http://www.mbbnet.umn.edu/scmap/scresearchmap.html>

A la suite de l'annonce, en 2007, des résultats obtenus par le professeur Yamanaka en matière de reprogrammation des cellules souches adultes pour leur redonner les capacités de pluripotence que l'on trouve d'ordinaire dans les cellules souches embryonnaires, le gouvernement japonais a annoncé un programme de financement de 10 milliards de yens (plus de 65 millions d'euros) sur cinq ans et la création d'un grand centre de recherche

à l'université de Kyoto¹. Aux Etats-Unis, un appel à projet spécifique a été lancé en décembre 2007 par le National Institute of Health (NIH) pour des projets utilisant les cellules souches reprogrammées². Au cours de l'année 2007, le NIH a financé des projets relatifs aux cellules souches somatiques pour plus de 200 millions de dollars³. En Allemagne, le ministère de la recherche a annoncé un doublement des fonds alloués à la recherche sur la reprogrammation des cellules souches qui passe de 5 à 10 millions d'euros par an⁴. En France, aucune mesure de ce type n'a été prise. Sur la période 2005-2007, l'agence nationale de la recherche a financé quatorze projets relatifs aux cellules souches somatiques pour un montant total de 7,467 millions d'euros. Par ailleurs, les informations communiquées à votre rapporteur par le ministère de la recherche indiquent qu'environ trente-six laboratoires français travaillent actuellement sur la question des cellules souches somatiques avec un budget global de 3,671 millions d'euros par an.

Le retard de notre pays est actuellement important et une impulsion politique forte est donc nécessaire pour maintenir la France parmi les acteurs majeurs de la recherche sur les cellules souches somatiques.

b) Le devoir d'information

L'immense potentiel thérapeutique offert par les cellules souches extraites du sang de cordon doit par ailleurs faire l'objet d'une information complète et transparente pour la population. Ce devoir d'information incombe à l'Etat. En effet, il paraîtra rapidement intolérable aux familles que le cordon ombilical soit traité comme un simple déchet opératoire dès lors qu'elles sauront qu'il pourrait permettre de traiter les maladies déclarées et futures de leurs proches. Or, une information parcellaire sur l'état de la recherche médicale, des thérapies existantes et des protocoles de collecte est de nature à entraîner des dérives liées à l'insatisfaction et ouvrant la voie à une exploitation de l'ignorance et des attentes déçues.

Laisser entendre que le sang de cordon peut un jour sauver l'enfant ou un membre de sa famille, sans autre forme d'explication, ne peut que susciter la demande pressante des familles qui, comment ne pas le comprendre, souhaitent garantir la santé et la survie des leurs. Si elles ne disposent pas, sur le territoire national, de la possibilité de faire prélever et stocker le sang du cordon ombilical dans des conditions acceptables pour elles, il est plus que probable que l'on assistera au développement d'exportations frauduleuses ou à un recours plus fréquent à l'accouchement à l'étranger dans les pays limitrophes ayant une politique de collecte plus développée. Les auditions menées par votre rapporteur ont révélé l'amorce de ce phénomène qui repose sur quelques praticiens complaisants ou intéressés et sur des entreprises étrangères peu scrupuleuses, n'hésitant pas à faire illégalement de la publicité

¹ <http://search.japantimes.co.jp/cgi-bin/ed20080111a1.html>

² <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-08-043.html>

³ http://www.stemcellforum.org/about_the_iscf/members/us_national_institutes_of_health.cfm

⁴ <http://www.dw-world.de/dw/article/0,2144,2972580,00.html>

en France et spécialement dans les zones frontalières. L'ignorance dans laquelle se trouvent les familles sur le danger de telles pratiques est doublement dommageable. D'une part, le risque de pure et simple escroquerie est important puisque la collecte de sang ne se fait pas selon un protocole validé et que l'exportation ne peut pas s'effectuer dans des conditions permettant la bonne conservation des cellules. Dans bien des cas donc, les frais demandés par les collecteurs, qui peuvent s'élever jusqu'à 3 500 euros, ne correspondent à aucun service rendu puisque le prélèvement sera inexploitable. Seules les familles les mieux informées et les plus fortunées peuvent se permettre de contourner en toute sécurité l'absence d'une politique française de conservation du sang de cordon, par un accouchement à l'étranger ou par une exportation illégale organisée avec le plus grand soin. A l'inégalité entre familles liée à la connaissance ou non de la possibilité médicale du prélèvement vient s'en ajouter une nouvelle, liée au niveau de revenus, qui paraît plus choquante encore dans le cadre d'une politique de santé publique.

Une information exacte sur les connaissances scientifiques et thérapeutiques liées aux cellules souches est également indispensable. A titre d'exemple, une mystérieuse clinique implantée en Allemagne et baptisée « *X-Cell Center* » a lancé une offre publicitaire à destination de tous ceux qui cherchent des informations sur les cellules souches au moyen d'un des moteurs de recherche sur Internet. Cette clinique prétend utiliser la thérapie cellulaire pour guérir ou améliorer nettement les conditions de vie de patients sans que les traitements pratiqués correspondent à des pratiques reconnues. On peut également noter qu'une autre institution, le « *Deutsches Zentrum für Frischzellentherapie Dr. Block GMBH* », propose pour sa part des traitements, non seulement à partir de greffes autologues mais également de greffes de cellules de mouton. Ici encore, ne pas informer revient à livrer les plus fragiles, les plus désespérés peut-être aussi, aux mains des apprentis sorciers ou des moins scrupuleux.

La responsabilité potentielle de l'Etat est donc doublement engagée, car son inaction laisse se développer des approximations plus ou moins pernicieuses et pourrait un jour s'analyser comme une perte de chance pour les familles françaises n'ayant pu faire stocker le sang du cordon ombilical si des thérapies autologues ou intrafamiliales venaient à être développées.

L'intérêt thérapeutique des cellules extraites du sang de cordon étant désormais scientifiquement établi et la nécessité d'une politique publique en la matière soulignée, il est nécessaire de s'intéresser aux modalités pratiques de collecte et de conservation du sang de cordon.

II. GARANTIR LE MEILLEUR USAGE DU SANG DE CORDON OMBILICAL

Le sang extrait du cordon ombilical faisant partie du placenta, il est couvert par l'article L. 1245-2 du code de la santé publique introduit par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, qui dispose que « *les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, ainsi que le placenta peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation* ». En l'absence de collecte, le placenta, et donc le cordon et son sang, sont considérés comme de simples résidus ou déchets opératoires. La perte de ressource thérapeutique est de ce fait très importante, que la collecte soit refusée par les parents ou qu'elle soit impossible. Or ce dernier cas est fréquent : en effet, la collecte ne peut être faite que dans une maternité habilitée, disposant d'un personnel formé et de moyens matériels spécifiques. Dans le cas où la collecte est matériellement possible et où les parents y consentent, de nombreuses règles l'entourent. Dès sa collecte, le sang de cordon change de statut et **devient un produit cellulaire à finalité thérapeutique** au sens de l'article L. 1243-1 du code de la santé publique. Il n'est donc possible de le collecter que s'il fait l'objet d'un don anonyme gratuit et non dirigé pour la collectivité. Sa conservation est également soumise à autorisation de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) après avis de l'agence de la biomédecine, selon les modalités définies à l'article R. 1243-20 et suivants du code. Le prélèvement et la collecte du sang de cordon sont également soumis, en vertu de l'article L. 1211-6 du code, au respect des règles de sécurité sanitaire définies aux R. 1211-11 à R. 1211-23.

Ce cadre légal garantit la qualité des greffons mais doit sans doute être complété à la marge. En effet, le meilleur usage du sang de cordon suppose une mobilisation des moyens financiers et humains au service d'objectifs ambitieux et grâce à une clarification du statut et du rôle des acteurs en ce domaine.

A. MOBILISER LES MOYENS FINANCIERS ET HUMAINS

En termes de nombre d'unités de sang de cordon disponibles par habitant, la France se situe au seizième rang aujourd'hui¹ derrière des pays aussi divers que la Corée du Sud, située à la première place, l'Australie, la Belgique, la Finlande, l'Espagne, Israël, les Etats-Unis, Singapour, l'Allemagne, le Japon et la République tchèque notamment. Cette situation entraîne des coûts importants et que le développement d'un réseau de maternités et de banques de sang pourrait éviter.

¹ BMWV, *Netcord*, 2005.

1. Une dépendance coûteuse aux importations de greffons

Face à un taux de dépendance excessif, il est nécessaire d'augmenter le nombre d'unités de sang de cordon stockées en France en s'appuyant sur les avantages dont dispose notre pays, en particulier la qualité de ses greffons.

a) Des objectifs insuffisants

Les objectifs en matière de nombre d'unités de sang de cordon stockées sont fixés par l'agence de la biomédecine qui a pour mission de contribuer au développement maîtrisé de toutes les thérapies utilisant des éléments du corps humain, dont les cellules. Initialement, ceux-ci étaient de 5 000 unités avant d'être doublés et portés à 10 000 unités en 2010. D'après les informations fournies par l'établissement français du sang, principal opérateur en matière de stockage, il y aurait, au 3 juin 2008, 7 022 greffons stockés en France, ce qui rend vraisemblable la réussite et même le dépassement de l'objectif fixé puisque le flux d'unités stockées est croissant et que plus de 2 800 unités ont été stockées en 2007.

Nombre de greffons disponibles en banque pour 10 000 habitants

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

	Pays	Nb habitants en millions	Nb d'unités de sang de cordon	Nb d'unités pour 10 000 habitants
1	Corée du Sud	48,2	45 000	9,3
2	Australie	19,7	11 565	5,8
3	Belgique	10,2	4 900	4,8
4	Finlande	5,2	2 311	4,4
5	Espagne	40,2	16 831	4,1
6	Israël	6,1	2 043	3,3
7	USA	290,3	87 333	3
8	Italie	58	14 082	2,4
9	Singapour	4,1	834	2,0
10	Pays-Bas	16,1	2 889	1,7
11	Allemagne	82,3	13 353	1,6
12	Japon	127,2	19 889	1,5
13	République tchèque	10	1 451	1,4
14	Royaume-Uni	60	5 889	0,9
15	Suisse	7,3	686	0,9
16	France	60,2	4 794	0,7
17	Argentine	38,7	70	0,01
18	Pologne	38,6	41	0,01

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

Cet objectif est néanmoins trop modeste et un consensus semble établi parmi les spécialistes : il est souhaitable, pour répondre aux besoins en matière thérapeutique, d'atteindre un objectif moyen de 50 000 unités. A titre de comparaison, l'Espagne a un stock de 26 200 unités et s'est fixé un objectif de 60 000 unités stockées pour 2015.

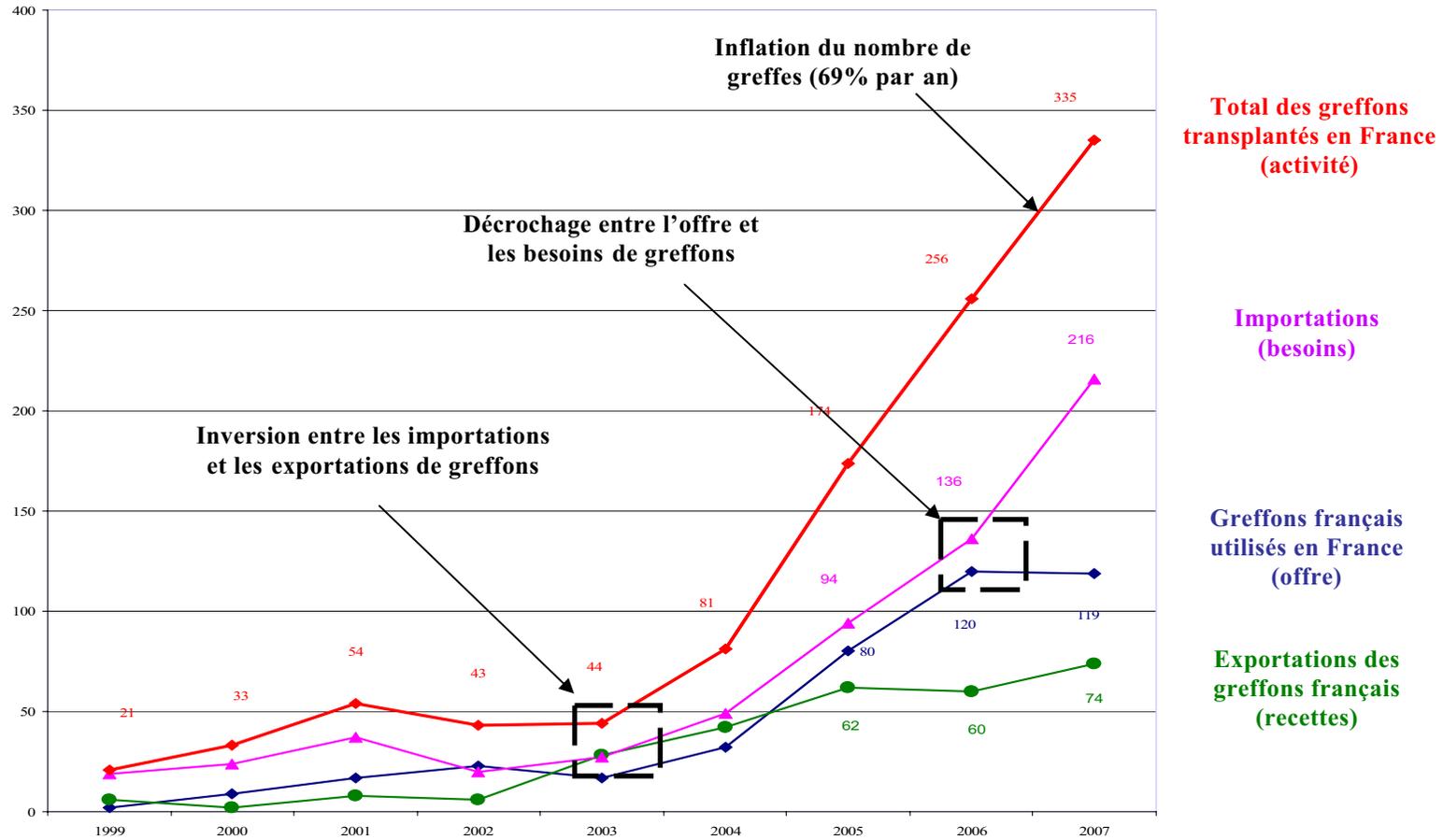
**Plan de développement des banques allogéniques en France
et en Espagne (2008)**

	France	Espagne
	Agence de la biomédecine	Organizacion Nacional de Trasplantes
Nombre de greffons allogéniques en 2008	Environ 6 100	Environ 26 200
Nombre de greffons par habitant en 2008	Environ 0,9	Environ 5,7
Objectif national	10 000	60 000
Calendrier	Non défini	2015
Stockage annuel	800 unités	5 000 unités
Maternités collectrices	6	21
Nombre de greffons par habitant en 2015	Environ 1,6	Environ 12

Source: G. Katz, Chaire ESSEC Innovation Thérapeutique, d'après le rapport de l'Agence de la Biomédecine. Données parues dans les Echos le 19 juin 2008, « Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel ».

Le nombre relativement faible d'unités stockées a une conséquence directe en matière financière : il augmente la probabilité qu'il n'y ait pas de greffon compatible en France pour un malade. Il est alors fait appel à l'importation de greffons référencés sur des registres comme celui du *Bone marrow donors worldwide* qui en recense plus de douze millions cinq cent mille. Le taux de dépendance de la France était en 2007 de 64 %, ce qui, avec un coût moyen d'importation de 18 000 euros, a entraîné un déficit de 3,6 millions d'euros pris en charge par l'assurance maladie. Etant donné le coût de stockage des unités, soit 2 136 euros, le coût produit par les importations de greffons aurait pu permettre de stocker près de 1 700 unités supplémentaires en France. Certes, rien ne garantit que parmi ces unités supplémentaires se seraient trouvés les greffons dont avaient besoin les malades : l'autosuffisance ne signifie pas l'absence totale de recours à l'importation mais le retard français en matière de stockage ne fait que croître, et son coût avec lui.

Activités liées au sang de cordon en France (1999-2007)



Source: G. Katz, Chaire Essec Innovation Thérapeutique, d'après le rapport de l'agence de la biomédecine. Données parues dans les Echos le 19 juin 2008, « Pénurie de sang de cordon : les effets d'un retard culturel ».

b) Garantir la qualité des unités prélevées

Avec plus de 800 000 naissances par an, la France est particulièrement bien placée pour assurer une collecte d'ampleur. De plus, la qualité des échantillons prélevés en France est particulièrement grande étant donné les critères fixés par les articles R. 1211-11 à R. 1211-23 du code de la santé publique en matière de tests préalables ainsi que ceux fixés par l'agence de la biomédecine en matière de pureté. Dès 1997, les entités collectrices ont fait le choix de retenir une haute qualité pour les unités collectées soumises au contrôle national de qualité¹. De plus, l'inscription sur les fichiers de France greffe de moelle est l'occasion d'une nouvelle sélection qui ne retient environ qu'un quart des greffons collectés (718 sur 2 808 en 2007). Lors de son déplacement à Newcastle, votre rapporteur a ainsi pu constater que les greffons français servaient de référence en matière européenne et qu'ils étaient recherchés. Ceci explique que malgré la faible quantité relative du stock dont elle dispose, la France se situe au troisième rang mondial sur le plan de l'exportation de greffons et au deuxième rang mondial pour le ratio unités cédées/unités stockées. **La qualité des greffons collectés en France est donc reconnue et la démarche de qualité mise en place depuis plusieurs années doit être poursuivie.** Celle-ci repose sur un protocole précis dont certains points peuvent être améliorés pour une efficacité maximale.

Concrètement, le prélèvement suppose une évolution des pratiques suivies dans les maternités puisqu'il est nécessaire d'extraire la plus grande quantité possible, et au moins soixante-dix millilitres de sang. Notons qu'il va de soi pour tous que la collecte du sang de cordon est accessoire par rapport au bon déroulement de la naissance. A l'heure actuelle, lors de la naissance, le cordon ombilical est clampé en son milieu pour faire bénéficier le bébé du dernier afflux sanguin. Il est désormais prouvé que cet afflux n'est pas nécessaire au bien-être du nouveau-né et il est donc recommandé de clamper au plus près de l'enfant avant de couper le cordon. Ceci permet en effet de collecter une quantité maximale de sang et d'atteindre plus souvent l'objectif minimal de soixante-dix millilitres. Le sang du cordon doit ensuite être récolté et congelé dans les vingt-quatre heures suivant la naissance, sous peine de voir diminuer sa viabilité cellulaire. Le sang prélevé est soumis à une série de tests, notamment le typage HLA (de l'anglais *Human Leucocyte Antigens*) c'est-à-dire l'identification des six antigènes les plus importants pour mener à bien les greffes d'organe et la première étape pour déterminer la compatibilité entre le greffon et le receveur potentiel. Le sang est alors congelé et soit stocké en une seule poche, soit en deux parties, l'une contenant 80 % du sang et destinée à la greffe, l'autre 20 % aux fins de recherche et d'expansion cellulaire. La durée de conservation actuellement prévue est de vingt ans. Cette considération pose la question du lieu de stockage, et donc des banques.

¹ Cf. *Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale*, Affsaps, 2003, <http://afssaps.sante.fr/htm/10/cnq/annales/an03c341.pdf>

Le processus de collecte du sang de cordon est bien établi et garant de la haute qualité des greffons stockés. Il suppose néanmoins une adaptation des pratiques entourant la naissance.

2. La nécessité d'un réseau de maternités

Le premier des acteurs d'une politique publique du sang de cordon essentielle pour atteindre l'objectif de 50 000 unités stockées est la maternité. Un maillage territorial de cliniques doit être organisé afin de donner aux familles une véritable liberté de choix.

a) L'intérêt de la collecte dans différents bassins de population

A l'heure actuelle, seules huit maternités sont habilitées à collecter le sang de cordon. Il s'agit des maternités :

- du centre hospitalier universitaire de Besançon,
- de la polyclinique de Franche-Comté,
- du centre hospitalier de Belfort Hôpital Pellegrin,
- du centre hospitalier universitaire de Bordeaux,
- Bel Air - polyclinique Bordeaux Nord,
- de la clinique Cenon - polyclinique Bordeaux Rive droite,
- de la clinique du CHU de Limoges,
- et du centre hospitalier universitaire Robert Debré à Paris.

Cette possibilité doit en outre être mise en place sous peu à Marseille.

Ces maternités présentent un intérêt considérable pour l'augmentation de la collecte. Leur nombre a plus que doublé depuis l'origine car elles n'étaient que quatre lors du lancement du réseau français de sang placentaire en 1999. Elles restent néanmoins peu nombreuses. Leur activité devrait être complétée par celles des cliniques privées réunies au sein de la Société générale de santé qui a signé en octobre un accord avec l'Etablissement français du sang tendant à la création d'une fondation tournée vers la formation des personnels, le prélèvement, la promotion du don et la recherche sur le sang de cordon. Le sang de cordon pourra donc être prélevé au sein des maternités gérées par cette société dans les conditions imposées par la loi, c'est-à-dire le don volontaire, anonyme, gratuit et non dirigé. Il semble également qu'un programme de recension des maternités susceptibles de constituer un maillage du territoire national est en cours d'élaboration au sein l'agence de la biomédecine, ce qui constitue une avancée utile.

L'augmentation du nombre de maternités permet l'augmentation non seulement du nombre d'unités collectées mais aussi de leur diversité. En effet, la collecte au sein des différents bassins de population permet d'augmenter les chances de conserver l'ensemble des types HLA présents sur le territoire. La

France, pays d'immigration, a une forte variété de types. Ceci implique de les conserver pour pouvoir soigner les malades compatibles. Il y a là un enjeu de santé publique ainsi qu'une forme de solidarité internationale. A titre d'exemple, les Français originaires du continent africain, s'ils font un don de sang de cordon, peuvent permettre de soigner des malades dans les pays d'Afrique où aucune collecte n'est organisée.

Au-delà donc des questions liées au nombre, c'est également la diversité des types qui fait la qualité du répertoire national de greffons, ce qui implique que les maternités collectrices soient réparties sur l'ensemble du territoire national. Un plus grand nombre de maternités est également la condition d'une véritable liberté de choix pour les familles.

b) Permettre le choix du don

La limitation du nombre de maternités constitue une limite physique à la possibilité pour les familles de choisir de faire le don du sang du cordon ombilical de leur enfant. Ce choix repose également sur une information complète dont les enjeux ont été signalés précédemment. L'opinion publique semble très favorable à la collecte du sang de cordon et au don. Une étude¹ réalisée en avril 2008 par la chaire Essec - Sanofi-Aventis innovation thérapeutique indique que 98 % des femmes souhaitent stocker le sang de cordon de leur enfant plutôt que de le détruire ; 75 % souhaitent spontanément le stocker dans une banque publique, 23 % dans une banque mixte et 2 % dans une banque autologue. En cas d'impossibilité de stocker en France, 59 % des femmes interviewées souhaiteraient que le sang de cordon soit détruit, tandis que 41 % seraient prêtes à exporter le greffon dans une banque à l'étranger (36 % des femmes auraient recours à une banque mixte à l'étranger et 5 % à une banque privée à l'étranger). Seules 18 % des femmes interrogées seraient prêtes à accoucher dans une autre maternité si la leur ne collectait rien. Enfin, 98 % des femmes enceintes réclament une information détaillée de la part du personnel médical concernant l'utilisation thérapeutique du sang de cordon. Ces chiffres sont très encourageants et l'enthousiasme de la population justifie la mise en place d'une politique publique active, notamment en matière d'information. D'autant que, pour l'instant, l'Etablissement français du sang (EFS) constate que, contrairement à ce que les chiffres ci-dessus pourraient faire espérer, sur 4 000 naissances dans une maternité habilitée, seuls 1 200 accords² pour le don sont obtenus, soit moins du tiers. Cela pourrait être lié au manque d'information sur l'innocuité du procédé pour le nouveau-né et sur l'utilisation thérapeutique qui sera faite du sang de cordon. Ceci renvoie à la question de la formation des personnels et de son financement, qui est parfois assurée par l'EFS dans le cadre des conventions signées avec les maternités et dont nous avons vu qu'elle constitue un des volets de l'action de la fondation créée par la Générale de santé : l'effort de formation des

¹ Gregory Katz *op. cit.*

² EFS, *Sang de cordon en France : 20 ans après la première greffe, quel état des lieux ?*, 10 avril 2008, http://www.dondusang.net/content/medias/media111_dMvIqcSefOdZsYO.pdf

personnels doit être intensifié afin de mieux informer les familles et de permettre le don dans les meilleures conditions techniques.

Une gestion plus performante des moyens liés au sang de cordon passe par une augmentation du nombre des unités stockées, à qualité constante mais en accroissant la diversité par la multiplication des centres de collecte. Cette organisation matérielle conditionne la liberté de choix des familles qui, malgré des intentions altruistes, trouve peu à s'exercer dans les faits. Une question se pose toutefois : elle est liée à l'intervention de l'EFS, gestionnaire de la majeure partie de la conservation, dans le mécanisme de collecte. Il apparaît nécessaire de clarifier le rôle des acteurs et leur statut.

B. LES ACTEURS

En dehors des maternités, les principaux acteurs de la conservation du sang de cordon sont les banques de sang placentaire. Leur statut est cause de nombreux débats. Mais force est de constater que l'opposition classique entre banques publiques et banques privées est largement un faux problème dès lors que les principes de transparence, d'information et de solidarité sont préservés. Afin de garantir une meilleure efficacité de la collecte, il est également nécessaire de clarifier le rôle des autres acteurs, qu'ils soient opérateurs, régulateurs ou organismes de recherche.

1. La complémentarité possible entre banques publiques et privées.

La France a été, avec raison, prudente face à l'émergence d'acteurs privés en matière de stockage du sang de cordon ombilical. Toutefois, le rejet total des banques privées ne peut être une solution durable : elles sont en effet susceptibles d'apporter un complément utile aux banques publiques.

a) Les banques privées : un pari sur l'avenir qui doit être encadré

Il est important de conserver à l'esprit, quand on aborde le débat sur les banques privées, que, s'il est important que les familles puissent faire le choix de donner le sang du cordon ombilical de leur enfant à la collectivité, prélever l'ensemble des sangs de cordon n'est ni utile, ni possible, ni souhaitable.

Cela n'est pas utile, car nous avons vu qu'avec 50 000 greffons en stock la France approcherait de l'autosuffisance en termes de besoins thérapeutiques. Certes, deux facteurs entraîneront probablement une augmentation des besoins en sang de cordon dans les années à venir : le développement souhaitable des thérapies et le développement d'une solidarité internationale qui devraient entraîner le traitement de patients de pays en développement grâce à des greffons français. Néanmoins, même si l'on prend

en compte cette double évolution, les besoins ne seront jamais tels qu'on aurait besoin de conserver tous les cordons.

Cela n'est pas non plus possible, car tous les cordons ombilicaux ne comportent pas les soixante-dix millilitres de sang qui permettent d'espérer en extraire des cellules à des fins thérapeutiques. De plus, beaucoup ne franchissent pas l'ensemble des tests qui sont imposés ; dans certains cas également, il est impossible de déterminer clairement leur identité, ce qui entraîne leur destruction. En moyenne, seuls 27 % des unités de sang collectées peuvent être stockés dans des conditions permettant un usage thérapeutique efficace. Cela rend illusoire l'idée d'un stockage privé destiné à la greffe autologue ou au sein de la famille.

Enfin, il n'est pas souhaitable de collecter le sang de cordon de tous les bébés nés en France car le coût lié au prélèvement systématique du sang de plus de 800 000 cordons chaque année dépasserait de beaucoup les capacités physiques et financières de l'assurance maladie alors qu'un stock permanent d'environ 6 % de ce nombre suffit.

Surtout, conserver le sang du cordon ombilical à titre privé, pour son enfant ou sa famille, dans l'espoir qu'un traitement futur sera développé à partir des cellules qu'il contient et permettra de guérir une éventuelle pathologie, malgré les 73 % de chance que le sang prélevé soit inutilisable, est un pari sur l'avenir qui n'est pas validé par les connaissances actuelles en matière médicale. En matière de thérapie, il est le plus souvent préférable d'avoir recours à un donneur extérieur. En effet, la récurrence des mêmes pathologies (exprimées ou inscrites dans les gènes) à l'intérieur d'une même famille est fréquente : il est donc préférable d'utiliser le sang d'un donneur extérieur à la famille, dont les cellules ne seront pas porteuses des mêmes pathologies que le malade. De fait, les thérapies existantes qui font usage du sang de cordon reposent sur les greffes allogènes, c'est-à-dire extrafamiliales.

Cependant, dès lors que l'Etat ne s'engage pas dans la collecte excessivement coûteuse de l'ensemble des sangs de cordon d'enfants nés en France, il paraît illusoire d'espérer empêcher les familles qui le souhaitent de conserver le sang du cordon ombilical de leur enfant : le respect de la liberté de choix des familles incite en effet à leur permettre d'accomplir cette démarche. Ceci suppose toutefois la réalisation d'une condition suspensive. Il faut que leur information sur les possibilités offertes par le stockage payant soit complète - car le stockage public prend la forme d'un don qui suppose que la prise en charge soit faite par l'Etat, au contraire du stockage privé qui resterait à la charge des familles. Or, les banques privées, très nombreuses (près des trois quarts des banques de sang placentaire au monde sont privées, et la France est le seul pays européen à ne pas autoriser leur implantation) font souvent des promesses irréalistes ; les obligations de rentabilité commerciale qui s'imposent à ces entreprises pourraient d'ailleurs entrer en conflit avec les intérêts de l'enfant et de sa famille. Ces risques sont au cœur de l'avis n° 74 donné par le comité consultatif national d'éthique en 2002. Insistant sur le fait que la conservation à des fins autologues (pour soi-même ou sa famille)

risquait de porter atteinte au principe de solidarité qui fonde l'approche française en matière d'utilisation thérapeutique des organes et des produits du corps humain, l'avis concluait sur le refus d'autoriser le développement des banques privées en France et sur la nécessité d'augmenter le financement des banques publiques. Cet avis est également celui de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques¹. L'avis n° 19 du groupe européen de bioéthique, en date du 16 avril 2004, reprend ces préoccupations mais considère qu'une interdiction stricte des banques privées représenterait une restriction trop importante de la liberté d'entreprendre et priverait les parents de leur liberté de choix.

A condition de respecter les obligations liées à la solidarité et à la transparence de l'information sur les bénéfices à attendre du stockage, il semble effectivement que les banques privées, qui prennent en charge à titre onéreux le stockage des greffons à visée intrafamiliale, peuvent être un complément utile aux banques publiques.

b) La participation des banques privées au financement du stockage et de la recherche

Les banques publiques sont susceptibles de répondre à la quasi-intégralité des besoins de stockage de la France depuis l'appel d'offres lancé par l'agence de la biomédecine (ABM), clos le 15 octobre 2007 et ayant abouti à l'ouverture de quatre nouvelles banques dont deux implantées dans des centres hospitaliers universitaires (CHU), ceux de Poitiers et Montpellier, et deux sites gérés par l'EFS, l'un à Grenoble et l'autre au sein de l'hôpital Henri Mondor à Créteil. Le financement de 900 000 euros sur trois ans par l'agence de la biomédecine, dont 150 000 euros d'aide à l'investissement la première année et le paiement de la moitié des unités conservées dans la limite de 250 unités par an sur trois ans, devrait éviter un renouvellement du cas de la banque de l'hôpital Saint-Louis contrainte à la clôture en 2002 par manque de financement avant de pouvoir ouvrir à nouveau ses portes en 2008. Avec les banques gérées par l'EFS à Bordeaux et à Besançon, ce sont en tout sept banques², ayant chacune une capacité de stockage de 7 000 unités, qui sont actuellement ouvertes, soit la possibilité de stocker 49 000 des 50 000 unités souhaitables³. Ouvrir de nouvelles banques, à statut privé de surcroît, peut donc paraître inutile.

Pour autant, il ne faut pas minimiser le coût associé à l'ouverture et à la gestion d'une banque pour l'EFS comme pour les CHU. Le coût de l'investissement en matériel spécifique permettant la congélation et la miniaturisation des unités est ainsi d'environ 250 000 euros, frais auxquels

¹ *Rapport sur les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines, n° 101, Alain Claeys session 2006-2007.*

² *Une banque de l'EFS à Annemasse se charge de la conservation à long terme des greffons dans l'azote liquide.*

³ *La banque de l'Institut Paoli-Calmette de Marseille doit également être mentionnée. Elle ouvrira ses portes en 2009 et devrait travailler avec une maternité privée et avec celle de l'hôpital Nord de Marseille.*

s'ajoutent ceux liés aux autres matériels, aux consommables et au personnel. L'EFS estime ainsi le montant de son investissement dans les banques de sang de cordon sur la période 1999-2005 à 9,9 millions d'euros. Il est donc impossible de constituer une banque sans faire appel à des fonds extérieurs à ceux de l'ABM. Cette situation, on l'a vu, est particulièrement contraignante pour les CHU. Ils sont dans l'obligation d'y consacrer des ressources importantes : si celui de Poitiers dispose de la possibilité de se financer sur fonds propres, celui de Montpellier bénéficie d'une dotation de l'agence régionale d'hospitalisation.

Sachant qu'il est presque impossible d'équilibrer financièrement une activité de banque allogénique publique, il paraît utile de faire appel à l'entreprise privée pour venir abonder les frais de stockage. Cette activité privée, autologue, pourrait être exercée par les établissements publics à titre complémentaire. Elle peut surtout être exercée par les banques privées qui garantissent le respect de la solidarité et dont il existe plusieurs modèles, notamment en Espagne, en Italie et au Royaume-Uni.

Le projet de la banque Cryosave, créatrice du modèle de l'autologue solidaire en Italie, est intéressant. Dans ce modèle, le stockage est fait à titre payant dans une perspective autologue mais les greffons, inscrits sur la liste nationale, sont susceptibles d'être mobilisés pour des besoins allogéniques solidaires. La société Cryosave rembourse alors le propriétaire du greffon. Ayant développé le fonctionnement de ce système en Italie, la société Cryosave souhaite s'implanter aujourd'hui en France et négocie actuellement la possibilité de s'installer à Lyon où elle créerait également un grand centre de recherche en matière d'expansion cellulaire et de thérapies innovantes issues des cellules du sang de cordon. Ce projet mérite d'être autorisé à titre expérimental par les autorités compétentes étant donné les contreparties proposées à l'implantation de la banque privée qui s'inscrit dans le respect des principes de solidarité qui guident la politique publique de la France. Ces contreparties ne sont d'ailleurs que l'expression des intérêts communs entre la collectivité et l'entreprise privée qui a intérêt à ce que l'expansion lui permette de répondre à une éventuelle demande solidaire sans se départir du greffon de ses clients et à voir se développer des thérapies nouvelles qui pousseront des familles plus nombreuses à s'engager dans la voie de l'autologue.

Ouvrir la possibilité d'une conservation privée impose néanmoins de clarifier préalablement le statut des acteurs.

2. Le statut des acteurs

Deux points méritent d'être approfondis : les relations entre opérateurs et régulateurs d'une part, et le statut des intervenants en matière de recherche, d'autre part.

a) La séparation entre opérateurs et régulateurs

Le retard français en matière de stockage du sang de cordon est davantage imputable à un manque d'ambition politique qu'à un défaut dans la répartition des responsabilités. Plutôt que de tenter une modification dont les effets pourraient se révéler contreproductifs, il convient de préserver l'équilibre actuel, peut-être en le clarifiant. Celui-ci repose sur le rôle d'impulsion et de régulation confié à l'ABM. Cette institution, qui anime déjà le réseau français de sang placentaire, devrait se voir conforter dans son activité de régulation par le développement de ses capacités de contrôle sur la qualité des prélèvements et du stockage. La pluralité des opérateurs du stockage, EFS et CHU, est également un gage de diversité et donc de possibilité de faire émerger des pratiques innovantes dans un secteur en constante évolution technique et managériale. Il ne peut donc être question de confier à l'EFS un monopole du stockage du sang de cordon, qu'il ne réclame d'ailleurs pas malgré sa position prédominante du fait de son expérience en matière de gestion des produits sanguins et des moyens dont il dispose. Dans un domaine qui prolonge le stockage, il paraît toutefois impératif de conforter l'activité de recherche de l'EFS et la possibilité de développements thérapeutiques à partir de la recherche fondamentale qui y est menée en garantissant ses liens avec une entreprise susceptible de les développer sans encourir le risque que son activité soit jugée comme découlant d'une aide d'Etat contraire au droit de la concurrence européen. Il existe néanmoins une solution susceptible de permettre le développement de médicaments à partir des recherches menées au sein de l'EFS tout en restant dans la sphère publique et avec un haut degré d'exigence éthique. En effet, l'ordonnance du 28 juillet 2005 transformant le groupement d'intérêt public dénommé « Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies » (LFB) en société anonyme, a créé une société de droit privé mais à capitaux majoritairement publics liée à l'exploitation des produits associés au sang. Un partenariat entre ce qui est désormais le groupe LFB et l'EFS paraît donc indiqué. Il est pour cela nécessaire de faire évoluer le cadre légal qui, pour des raisons historiques, empêche la mise en place d'une telle relation de complémentarité.

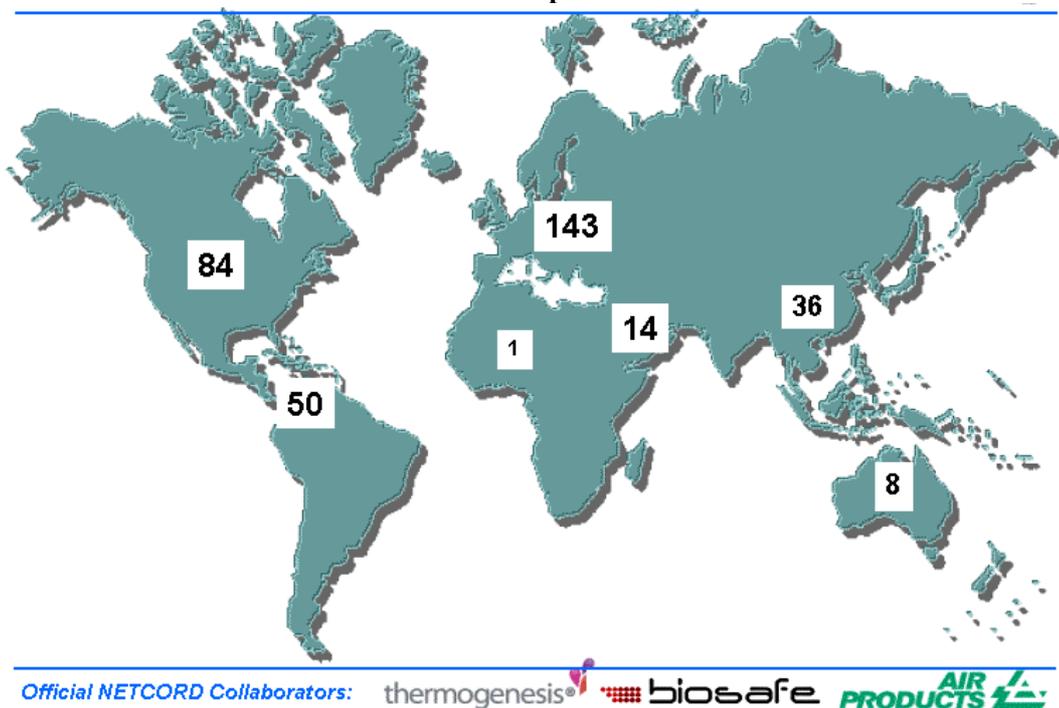
Il convient donc de conforter la répartition actuelle des rôles entre les différents acteurs afin de marquer la distinction entre régulation, stockage et développement des thérapies. Un effort plus important doit être fourni pour permettre de clarifier le statut des organisations en charge de l'accréditation des banques et du suivi de la recherche.

b) Accréditation et recherche

Des initiatives privées ont tenté de mettre de l'ordre dans le maquis des banques de sang de cordon développées selon des principes éthiques, des modèles économiques et des modalités pratiques pour le moins variables. Deux associations ont en particulier mené une action reconnue mais pour laquelle leur statut est de plus en plus inadapté : Netcord en matière d'accréditation et Eurocord en matière de recherche.

Netcord, fondation privée de droit hollandais, a développé un ensemble de critères de qualité du stockage du sang de cordon qui s'impose actuellement à 336 banques dans le monde et qui devient rapidement une référence internationale (cf. carte)¹. Le mécanisme d'accréditation, qui coûte 20 000 euros, et le contenu des normes émises sont toutefois source de nombreuses questions de la part des opérateurs. Faire une place en droit national ou plus vraisemblablement en droit européen à cette structure serait de nature à garantir sa transparence et à conforter son action.

Distribution mondiale des centres de transplantation Netcord VO - septembre 2008



De même, l'association Eurocord, créée en 1995 par le professeur Eliane Gluckman, assure le suivi de l'ensemble des greffes de sang de cordon au niveau mondial et valide les données cliniques qui sont récoltées à cette occasion². Ce travail, d'un intérêt capital pour les progrès de la recherche, a longtemps été financé par l'Union européenne mais ne peut durablement exister sous la forme d'une simple association dépendant de la bonne volonté de quelques chercheurs et du temps qu'ils peuvent y accorder. L'octroi d'un statut public, éventuellement par rattachement à une structure française existante, paraît la solution la plus adaptée pour assurer la pérennité de cette action pour la science et la médecine.

¹ <https://www.netcord.org/>

² <http://www.eurocord.org/>

PRÉCONISATIONS

1. Porter le plus rapidement possible et au plus tard d'ici 2020 le nombre d'unités de sang de cordon stockées en France à 50 000 ;

2. Assurer un maillage territorial de maternités habilitées à effectuer le prélèvement qui garantisse la collecte au sein de tous les bassins de population ;

3. Développer la formation des personnels médicaux et les campagnes d'information à destination des parents, de manière à permettre aux familles de faire le choix du don en toute connaissance ;

4. Permettre, à titre expérimental, l'implantation de banques privées respectant les principes de solidarité liés aux greffes de sang de cordon, ainsi que le développement d'une activité privée par les banques publiques afin de consolider leur financement ;

5. Orienter les fonds publics vers la recherche fondamentale en matière de biologie cellulaire et vers les cellules souches somatiques comme le font les autres Etats qui se situent à la pointe de la recherche. Ceci passe notamment par la définition d'un objectif spécifique en la matière par l'agence nationale de la recherche ;

6. Favoriser la recherche sur le cordon lui-même et le placenta ;

7. Renforcer les pouvoirs de contrôle de l'agence de la biomédecine (ABM) sur les pratiques de collecte et de stockage ;

8. Conforter la possibilité pour la recherche faite au sein de l'établissement français du sang (EFS) de se traduire par des thérapies et des médicaments nouveaux en permettant son partenariat avec le Groupe LFB ;

9. Accorder un statut public à Netcord et à Eurocord ;

10. Développer la solidarité de la France avec les pays en développement en matière de greffe de sang de cordon.

TRAVAUX DE LA COMMISSION

Réunie le **mardi 4 novembre 2008**, sous la présidence de **M. Nicolas About, président**, la commission a procédé à l'examen du **rapport d'information de Mme Marie-Thérèse Hermange sur le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical**.

Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur, a fait valoir que la France dispose d'une ressource thérapeutique disponible, abondante et ne posant pas de problème majeur, qu'elle gaspille pourtant en le traitant comme un déchet opératoire : il s'agit du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical.

Certes, les cellules qui en sont extraites ne pourront jamais guérir toutes les maladies, mais leur intérêt thérapeutique justifie que l'on accroisse l'effort de collecte et de recherche en France. Il faut également assurer l'information des familles pour les protéger de certains discours pseudo-scientifiques, parfois relayés par la presse, qui font naître des espoirs illusoire de guérison et cachent souvent des escroqueries.

Après avoir présenté les différents types de cellules souches qui se distinguent par leur capacité à donner une variété plus ou moins grande de cellules spécialisées, elle a indiqué que ces cellules ne se trouvent pas uniquement dans les tissus fœtaux et embryonnaires mais également dans le sang de cordon et les tissus adultes. On parle alors de cellules souches somatiques. Des chercheurs parviennent même à faire régresser une cellule unipotente à un stade où elle recouvre des capacités pluripotentes. Ceci implique qu'il est désormais possible de travailler sur des cellules ayant un fort potentiel thérapeutique sans avoir recours aux recherches sur l'embryon. Les cellules extraites du sang de cordon sont, elles aussi, pluripotentes et sont utilisées dans quatre-vingt-cinq indications thérapeutiques qui touchent plus de 126 000 personnes par an en France. En 1988, l'équipe du professeur Eliane Gluckman de l'hôpital Saint-Louis a pratiqué une première greffe de sang de cordon parvenant ainsi à guérir un malade atteint du syndrome de Franconi. Depuis lors, 20 000 personnes souffrant de différentes maladies liées au sang ont pu bénéficier d'une greffe.

Les applications thérapeutiques des cellules extraites du sang de cordon ne se limitent d'ailleurs pas aux seules maladies sanguines : les scientifiques pensent pouvoir les utiliser rapidement pour reconstituer le derme des grands brûlés et envisagent leur utilisation pour traiter le diabète juvénile, certaines pathologies neurologiques ou cardiaques, les maladies du foie et du rein.

Dans un contexte de forte concurrence internationale en matière de recherche sur le sang de cordon, l'implication de l'Etat est essentielle pour que la France puisse se maintenir au plus haut niveau en matière thérapeutique, d'autant qu'elle dispose d'un savoir-faire reconnu en matière de collecte. Or, ses objectifs de stockage sont nettement insuffisants pour faire face à ses besoins et elle ne se situe qu'au seizième rang mondial en termes d'unités stockées par habitant. Alors que des pays comme l'Espagne se sont fixé, d'ici à 2015, des objectifs ambitieux de stockage, la France est encore contrainte d'avoir recours à des importations pour répondre aux besoins de ses malades en matière de greffe, importations dont le coût, pour l'assurance maladie, s'est élevé en 2007 à 3,6 millions d'euros. Pour parvenir à l'autosuffisance, la France a besoin d'un stock de 50 000 cordons.

Une politique de stockage efficace devrait inciter à la collecte de greffons dans les différents bassins de population afin que tous les types génétiques soient représentés et que l'on puisse disposer facilement de greffons compatibles avec les besoins des malades. Elle aurait en outre pour mérite de répondre aux besoins éventuels des pays en développement lorsque le type génétique de leurs habitants se trouve aussi au sein de la population française. La France pourrait ainsi remplir son devoir de solidarité internationale à leur égard en leur fournissant les greffons nécessaires.

***Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur,** a ensuite précisé que la collecte du sang de cordon repose sur un réseau de maternités collectrices - huit à l'heure actuelle -, qu'il faudrait renforcer pour parvenir à une couverture de l'ensemble du territoire. Une fois les unités collectées, elles doivent être stockées dans des banques qui nécessitent des investissements initiaux et continus très importants. Afin de faciliter le financement des banques publiques, il serait souhaitable d'accorder à celles-ci la faculté d'exercer également une activité de stockage privé. En outre, certaines banques privées qui respecteraient, comme c'est le cas en Italie, le principe de solidarité qui s'impose en matière de greffe, pourraient également être autorisées à exercer leur activité en France afin de favoriser le développement de la recherche.*

Il est important de souligner que le stockage à titre privé représente un faible intérêt thérapeutique pour les familles qui y ont recours : les contraintes de qualité font que seules 27 % des unités prélevées peuvent être stockées. Néanmoins, si certaines familles souhaitent tout de même effectuer un stockage personnel à titre onéreux, pourquoi les en empêcher ? Pareille interdiction prive les banques d'une source de financement et favorise les exportations illégales, souvent faites dans des conditions qui ne permettent pas véritablement la conservation.

*Sur le fondement de ces observations, **Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur,** a présenté dix préconisations pour mettre en œuvre une politique véritablement adaptée en faveur de la collecte du sang de cordon en France :*

- porter le plus rapidement possible, et au plus tard d'ici 2020, le nombre d'unités de sang de cordon stockées en France à 50 000 ;

- assurer un maillage territorial de maternités habilitées à effectuer le prélèvement qui garantisse la collecte au sein de tous les bassins de population ;

- développer la formation des personnels médicaux et les campagnes d'information à destination des parents, de manière à permettre aux familles de faire le choix du don en toute connaissance ;

- permettre, à titre expérimental, l'implantation de banques privées respectant les principes de solidarité liés aux greffes de sang de cordon, ainsi que le développement d'une activité privée par les banques publiques afin de consolider leur financement ;

- orienter les fonds publics vers la recherche fondamentale en matière de biologie cellulaire et vers les cellules souches somatiques comme le font les autres Etats qui se situent à la pointe de la recherche. Ceci passe notamment par la définition d'un objectif spécifique par l'agence nationale de la recherche ;

- favoriser la recherche sur le cordon lui-même et le placenta ;

- renforcer les pouvoirs de contrôle de l'agence de la biomédecine (ABM) sur les pratiques de collecte et de stockage ;

- conforter la possibilité pour la recherche faite au sein de l'établissement français du sang (EFS) de se traduire par des thérapies et des médicaments nouveaux en permettant son partenariat avec le groupe LFB ;

- accorder un statut public aux organismes qui s'occupent de l'accréditation des banques et du suivi des greffes en matière de recherche : Netcord et Eurocord ;

- développer la solidarité de la France avec les pays en développement en matière de greffe de sang de cordon.

M. Nicolas About, président, a souligné l'importance des recherches sur les cellules souches adultes qui semblent jouer un rôle important dans l'évolution des cancers et de l'apparition des métastases. Des perspectives de recherche intéressantes sont ouvertes par les méthodes d'induction rétrogrades, telle celle pratiquée par le professeur Yamanaka à Kyoto ; il lui semble, en revanche, plus difficile de rendre totipotentes des cellules souches adultes. Il a considéré que le fait d'ouvrir, à des banques privées, la possibilité de pratiquer le modèle de stockage privé solidaire, tel qu'il est mis en œuvre en Italie, est une bonne idée dès lors qu'on prévoit l'indemnisation des familles qui feront don de leur greffon afin de les rembourser des frais de stockage qu'elles avaient précédemment engagés.

M. Alain Milon s'est étonné du paradoxe selon lequel on traite la quasi-totalité des cordons ombilicaux comme de simples déchets opératoires alors que la France compte plus de 800 000 naissances par an. Si le stockage de 50 000 greffons suffit à répondre aux besoins, pourquoi un tel gaspillage ?

Il a insisté sur la nécessité de continuer les recherches sur l'ensemble des types de cellules souches, y compris les cellules totipotentes. En conséquence, il a demandé que deux modifications soient apportées à cette fin aux

préconisations du rapport : dans le cinquième alinéa, indiquer que « des » fonds publics - et non « les » fonds publics - doivent être affectés à la recherche sur les cellules somatiques, pour indiquer clairement que l'on ne vise pas l'intégralité des crédits affectés à la recherche ; dans le sixième alinéa, préciser qu'il faut favoriser « en particulier », et non pas uniquement, la recherche sur le cordon et le placenta pour préserver la recherche sur les cellules totipotentes.

***M. François Autain** a indiqué qu'il partage les orientations du rapport mais qu'il s'oppose à ce que le secteur privé à but lucratif puisse servir au financement du stockage et de la recherche. Mêler des intérêts privés aux enjeux de santé publique se fait en général au détriment du patient.*

***M. Nicolas About, président,** a précisé que les comparaisons internationales montrent que le stockage privé est un moyen de dynamiser le stockage public et qu'il n'y a donc pas de contradictions entre les deux.*

***Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur,** a souligné que la France est le seul pays d'Europe à ne pas autoriser l'instauration de banques privées, ce qui crée un risque d'exportation illégale par certaines familles.*

***M. François Autain** a affirmé qu'il n'est pas opposé à ce que les banques publiques aient une activité mixte mais qu'il est hostile à l'implantation des banques purement privées.*

***Mme Isabelle Debré** a insisté sur la nécessité de favoriser, dans tous les domaines, les partenariats public-privé. L'absence de moyens du secteur public a déjà coûté à la France le départ d'un de ses plus grands chercheurs, le professeur Luc Montagnier.*

*Dans le même sens, **M. Alain Milon** a fait observer que la grande majorité des lits hospitaliers sont dans le secteur privé non lucratif.*

***Mme Marie-Thérèse Hermange, rapporteur,** a confirmé l'importance de la recherche fondamentale sur les cellules souches, ce qui implique de dégager les fonds publics nécessaires. La France ne s'est, à l'heure actuelle, fermée aucune voie de recherche sur les cellules, y compris embryonnaires, car les financements publics se répartissent à peu près également entre ce type de recherches et les cellules souches somatiques. Il n'y a, par ailleurs, aucune opposition entre le stockage dans des banques publiques ou des banques privées soumises à l'obligation de solidarité, c'est-à-dire à l'obligation d'inscrire les unités stockées sur un registre national qui permet de les utiliser pour un malade qui en aurait besoin quand bien même il ne serait pas membre de la famille qui effectue le stockage. Plus que des questions de statut, c'est l'objectif à atteindre qui importe.*

*La commission a ensuite modifié les préconisations du rapporteur dans le sens voulu par M. Alain Milon et **autorisé** la **publication** du **rapport d'information** sous le titre suivant : « Le sang de cordon : collecter pour chercher, soigner et guérir ».*

LISTES DES PERSONNES AUDITIONNÉES

- **Marc Pétry**, Cryo-Save
- **Eliane Gluckman**, professeur, hôpital Saint-Louis, présidente d'Eurocord
- **Grégory Katz**, professeur, titulaire de la chaire Essec - Sanofi - Adventis d'innovation thérapeutique
- **Jacques Hardy**, président du conseil d'administration de l'établissement français du sang (EFS)² et **Isabelle Desbois**, responsable du pôle ingénierie cellulaire banque de tissus
- **Jean-Jacques Lataillade**, médecin en chef, centre de transfusion sanguine des armées à l'hôpital Percy
- **Hélène Esperou**, référente cellules souches hématopoïétiques à l'agence de la biomédecine
- **Dominique Charron**, chef de service immunologie biologique à l'hôpital Saint-Louis
- **Thierry de Revel**, hématologue des Armées à l'hôpital Percy
- **Marc Benbunan**, chef de service biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis
- **Christian Béchon**, président-directeur général des laboratoires français du fractionnement et des biotechnologies, **Guillaume Bologna**, directeur des affaires publiques, et **Rémi Urbain**, directeur des partenariats scientifiques
- **Patrick Chaussepied**, agence nationale de la recherche
- **Carine Giovannangeli**, directrice du département santé à la direction générale de la recherche et de l'innovation au ministère délégué à la recherche
- **Georges Uzan**, directeur de recherche au CNRS, Inserm U602, hôpital Paul Brousse

*

- Déplacement à l'université de Newcastle pour rencontrer l'équipe de recherche de **Colin Mc Gukin**
- Déplacement à la banque de sang placentaire de l'établissement français du sang à Bordeaux

ANNEXES

***A. EQUIPES DE RECHERCHE FRANÇAISE TRAVAILLANT SUR LES
CELLULES-SOUCHES EXTRAITES DU SANG DE CORDON OU ADULTE***

Liste des équipes/projets Cellules souches humaines Inserm 2007

Cellules souches adultes humaines				Salaires Inserm (K€ HT) = 877		Budget Inserm (K€ HOT) = 1294
Laboratoire				Responsable scientifique		Equipe/projet
U	583	HAMEL	Christian	PRIVAT	Alain	Physiologie et approches thérapeutiques des pathologies médullaires
U	592	SAHEL	José-Alain	GOUREAU	Olivier	Etude des mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation des progéniteurs et des cellules souches de la rétine de vertèbre
U	602	BOUCHEIX	Claude	LE BOUSSE-KERDILES	Marie-Caroline	Différenciation hématopoïétique, mésenchymateuse et vasculaire
U	608	DIGNAT-GEORGE	Françoise	DIGNAT-GEORGE	Françoise	Physiopathologie de l'endothélium
U	622	HEARD	Jean-Michel	HEARD	Jean-Michel	Rétrovirus et transfert génétique
U	632	MAUREL	Patrick	MAUREL	Patrick	Physiopathologie hépatique
U	638	SCHMID-ALLIANA	Annie	DESNUELLES	Claude	Cellules souches cellulaires et pathologies
U	645	TIBERGHIE	Pierre	TIBERGHIE	Pierre	Interaction hôte-greffon et ingénierie cellulaire et génique en transplantation
U	661	JOUBERT	Dominique	JAY	Philippe	Développement et physiopathologie de l'épithélium intestinal
U	697	MAUVIEL	Alain	VERRECCHIA	Franck	Signalisation du tgf-beta par la voie des smads : implication physiopathologiques
U	733	LEBOULCH	Philippe	BEUZARD	Yves	Thérapie génique hématopoïétique
U	752	CHNEIWEISS	Hervé	CHNEIWEISS	Hervé	Plasticité gliale
U	765	EMMERICH	Joseph	GAUSSEM	Pascale	Thrombose veineuse et artérielle : facteurs de risque et thérapeutiques innovantes
U	768	FISCHER	Alain	CAVAZZANA-CALVO	Marina	Thérapeutique des déficits immunitaires
U	787	SASSOON	David	MOULY	Gillian	Régénération, pathologie et thérapie cellulaire du muscle

						squelettique humain
U	790	VAINCHENKER	William	GODIN	Isabelle	Cellules souches hématopoïétiques normales : développement et autorenouvellement
U	790	VAINCHENKER	William	LOUACHE	Fawzia	Voies de signalisation et autorenouvellement des cellules hématopoïétiques normales et leucémiques
U	790	VAINCHENKER	William	GALY	Anne	Le système hématopoïétique et immunitaire comme cible de thérapie génique
U	791	WEISS	Pierre	LAYROLLE	Pierre	Ingenierie tissulaire osseuse
<i>U</i>	<i>841</i>	<i>GUELLAEN</i>	<i>Georges</i>	<i>RODRIGUEZ</i>	<i>Anne-Marie</i>	Avenir : human mesenchymal stem cells and skeletal muscle : characterization of the connective tissue niche and assessment of mechanisms underlying their therapeutic potential (nuclear fusion and reprogramming)
U	844	JORGENSEN	Christian	JORGENSEN	Christian	Cellules souches mésenchymateuses, environnement articulaire et immunothérapies de la polyarthrite rhumatoïde
U	876	DE VERNEUIL	Hubert	DE VERNEUIL	Hubert	Transfert de gènes dans les cellules souches hématopoïétiques et épidermiques
U567/ICG	4	LACOMBE	Catherine	DUBART-KUPPERSCHMITT	Anne	Equipe 26 : détermination et expansion des cellules hématopoïétiques : approches moléculaires et transfert de gènes
U567/ICG	4	LACOMBE	Catherine	FICHELSON	Serge	Equipe 27 : expansion et transdifférenciation des cellules souches humaines
U567/ICG	4	LACOMBE	Catherine	DUSANTER-FOURT	Isabelle	Equipe 28 : thrombopoïétine, cellules souches et plaquettes
U 567/ICG	4	LACOMBE	Catherine	PORTEU DE LA MORANDIERE	Françoise	Equipe 32 : mécanismes d'activation, cibles et rôles des voies mapk dans les cellules hématopoïétiques
ERI	5	CHARBORD	Pierre	DOMENECH	Jorge	Microenvironnement de l'hématopoïèse et cellules souches
ERI	9	JUDE	Brigitte	JUDE	Brigitte	Facteur tissulaire et pathologie cardiovasculaire
ERI	16	BLEICHER	Françoise	BLEICHER	Françoise	Développement et régénération des tissus dentaires

Liste des équipes CNRS 2007

N° Unité	Directeur	% Implication cellules souches
UPR 9040 Gif s Yvette	BAUX Gérard	10
UMR 6187 Poitiers	BECQ Frédéric	1,25
URA 2578 Paris Pasteur	BUCKINGHAM Margaret	15
UMR 8104 Paris Cochin	COURAUD Pierre Olivier	5
FRE 2937 Villejuif	DAUTRY François	10
UMR 5166 Paris MNHN	DEMEINEX Barbara	5
UMR 8147 Paris Necker	DY Michel	5
UMR 7622 Paris	JESSUS Catherine	10
UMR 6184 Marseille	KHRESTCHATISKY Michel	5
UMR 7592 Paris IJM	LEPESANT Jean-Antoine	4
UMR 5164 Bordeaux	MOREAU Jean-François	18,5
UMR 6543 Nice	NOSELLI Stéphane	5
UMR 6247 Clermont Fd Ferrand	VAURY ZWILER Chantal	7

**B. PROGRAMME DE RECHERCHE DE L'ÉQUIPE DU MÉDECIN EN CHEF
LATAILLADE À L'HÔPITAL MILITAIRE PERCY**

SYNTHESE THEMATIQUE DES RECHERCHES

(Hôpital Militaire Percy – Centre de Transfusion Sanguine des Armées)

A. Intérêt des Cellules Souches Mésenchymateuses en Médecine Régénérative

Les Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) ont été initialement identifiées au sein de la moelle osseuse; elles ont également été isolées dans de très nombreux autres tissus (cartilage, thymus, rate, tissu adipeux...) et plus récemment dans le sang placentaire. La dénomination de CSM recouvre à elle seule les principales propriétés de ce type cellulaire d'origine mésodermique: autorenouvellement, capacité proliférative importante et multipotence. Il est en effet possible de les amplifier en nombre de façon très importante dans des conditions de culture standards (expansion *in vitro*), et leur capacité à se différencier en divers autres types cellulaires d'origine mésodermique (chondrocytes, ostéoblastes et adipocytes...) mais également endodermique ou ectodermique (concept récent de plasticité cellulaire), a été bien définie pour des milieux de cultures spécifiques.

Les CSM sont caractérisées *in vitro* comme des cellules adhérentes d'aspect fibroblastique. Leur profil antigénique est bien précisé par l'expression de molécules de membrane telles que le CD105 (SH2), le CD73 (SH3, SH4), le CD90 (Thy1). Ce sont des cellules constitutives du microenvironnement médullaire soutenant fonctionnellement l'hématopoïèse, au-delà de leur rôle proprement structural, par le biais d'une production variée de cytokines et de facteurs de croissance. Ce rôle trophique des CSM existe en réalité au niveau de très nombreux tissus où elles participent au rôle de soutien du microenvironnement spécifique et inductif de chacun d'entre eux.

Des essais cliniques de phase I et II ont démontré l'innocuité de l'administration systémique de CSM amplifiées *ex vivo* et ont permis d'appréhender le bénéfice potentiel de leur utilisation dans des domaines aussi différents que celui de la médecine réparatrice et des pathologies malignes. Récemment la mise en évidence d'anomalies chromosomiques après culture a ralenti l'enthousiasme porté sur leur utilisation chez l'homme.

La traumatologie de guerre subit les évolutions technologiques des armes qui deviennent à la fois plus précises mais aussi plus délabrantes. Les réparations post-lésionnelles, qu'elles concernent les membres ou bien les organes vitaux (foie, muscles, système nerveux central), peuvent d'ores et déjà pour certaines d'entre elles et dans un avenir proche pour d'autres, bénéficier de nouvelles stratégies thérapeutiques faisant appel à la bio-ingénierie

cellulaire et tissulaire. C'est dans ce contexte que nos travaux de recherche ont trouvé pour principales applications cliniques la réparation des pertes de substance osseuse et des brûlures cutanées. Dans ce dernier domaine, l'opportunité récente nous a été donnée de prendre en charge des victimes d'accidents d'irradiation présentant des syndromes cutanés aigus d'irradiation. L'approche de thérapie cellulaire développée pour ces patients pourrait être, dans un second temps, mise à profit pour d'autres types de brûlures. Ces activités de thérapies cellulaires ont pu être mises en œuvre grâce à des travaux antérieurs qui ont permis de définir des protocoles de production de CSM de grade thérapeutique.

1/ Production de CSM de grade clinique

La réglementation française actuelle dans le domaine de la thérapie cellulaire autorise des procédés de production de cellules qui utilisent de préférence des milieux exempts de quelconque protéine d'origine animale. Dans cet objectif, nous avons mis au point un milieu de culture enrichi en facteurs de croissance humains d'origine plaquettaire. Ces facteurs de croissance sont obtenus à partir d'un lysat de plaquettes humaines qui est particulièrement bien adapté à la culture des cellules fibroblastiques et donc des CSM. En effet, les plaquettes produisent et stockent un grand nombre de facteurs de croissance comme le TGF- β , le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), les PDGF (Platelet-Derived Growth Factors), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pour ne citer que les principaux. Par cryolyse (4 heures minimum à -20°C) d'un nombre standardisé de plaquettes, nous obtenons un sécrétât cellulaire enrichi en facteurs de croissance et en microparticules plaquettaires. L'addition de ce sécrétât dans un milieu de culture à la concentration de 5 à 8% permet de cultiver des CSM et d'obtenir des taux d'expansion cellulaire significativement supérieurs à ceux obtenus avec les conditions standards de culture (10% de Sérum de Veau Fœtal (SVF) et 1 ng/mL de bFGF) et d'arriver à la confluence cellulaire en deux semaines au lieu de trois (en primoculture). Ces résultats sont très importants sur un plan thérapeutique si on se place dans une situation où on souhaite, en urgence, obtenir au plus vite un grand nombre de CSM à administrer à un patient.

Récemment, nous avons utilisé ce milieu de culture pour produire des cellules de grade clinique dans le cadre de traitements compassionnels de brûlures cutanées radio-induites. Pour cela le protocole de production de Lysat Plaquettaire a été optimisé pour obtenir un niveau de sécurité sanitaire compatible avec une utilisation injectable.

Un certain nombre de contrôles de qualité sont réalisés en cours et en fin de procédé de production cellulaire. Ils ont, pour certains d'entre eux, un rôle majeur pour la libération finale du produit cellulaire. Parmi ces critères libérateurs, citons la stérilité du produit, la viabilité cellulaire et l'absence d'anomalies caryotypiques. En effet il est apparu récemment que les CSM présentaient une certaine instabilité chromosomique et pouvaient acquérir, au cours de la culture, des anomalies caryotypiques. Ces anomalies semblent

apparaître de manière totalement aléatoire et semblent dépendantes des conditions de culture. En effet, elles surviennent moins fréquemment quand les cellules sont cultivées dans un milieu de culture enrichi en LP par rapport à des cultures en SVF. Il semble également qu'en fonction de leur origine, les CSM aient une instabilité chromosomique variable : les CSM issues de sang placentaire et de graisse seraient plus stables que celles issues de la moelle osseuse.

2/ Thérapie cellulaire des grandes pertes de substance osseuse

Dans la grande majorité des fractures osseuses, le déficit osseux se répare spontanément. Le processus biologique sous-jacent est considéré comme optimal et l'intervention humaine se limite à stabiliser mécaniquement la lésion. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, on observe un retard ou une absence de consolidation. Cette absence de consolidation correspond souvent à la formation d'un mélange de fibrose et de tissus osseux et ne permet pas la restauration de la continuité osseuse. De plus, il existe des indications thérapeutiques spécifiques pour lesquelles il est nécessaire de réséquer des segments osseux de taille importante, par exemple dans certaines pathologies traumatiques de guerre associant délabrement osseux et infection (pieds de mine). La reconstruction d'un os fonctionnel dans ces grandes pertes de substance osseuse reste un problème. La structure simple du tissu osseux, son aptitude naturelle à régénérer et la possibilité d'amplifier aisément des cellules d'origine médullaire ayant un potentiel de différenciation osseuse font du tissu osseux un candidat de choix pour la thérapie cellulaire. Dans le passé, des résultats intéressants ont pu être obtenus par injection extemporanée de moelle osseuse dans les foyers de fracture qui n'ont pas consolidé spontanément. Cependant la moelle osseuse contient peu de progéniteurs ostéoblastiques et le volume de la suspension cellulaire à infuser constitue une limite de cette approche. Compte tenu des insuffisances des techniques actuellement disponibles nous avons évalué une nouvelle approche combinant la thérapie cellulaire à partir de CSM, l'apport de biomatériaux ostéogéniques et de colle biologique d'origine plaquettaire source de protéines adhésives et de biomolécules ostéoinductrices. Il s'agit d'une approche innovante dans la mesure où les thérapies cellulaires rapportées dans la littérature utilisent soit des CSM seules, soit associées à des biomatériaux mais sans colle biologique enrichie en facteurs de croissance.

Ce projet de recherche initié en 2002 se place dans la continuité d'un projet de recherche clinique réalisé en 2000 à l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy et qui a montré la faisabilité et l'efficacité clinique de l'autogreffe de cellules mononucléées d'origine médullaire dans les foyers de pseudarthroses (fractures non consolidées mimant une néo-articulation). Nous avons souhaité aller plus loin dans cette approche de thérapie cellulaire autologue, à la fois sur le plan mécanistique *in vitro* mais également sur le plan physiologique par la mise au point d'un modèle de fracture expérimentale chez l'animal.

L'utilisation de cellules souches à potentiel ostéogénique présentes dans la moelle osseuse en combinaison avec des biomatériaux et de la colle biologique plaquettaire permet une meilleure biodisponibilité *in situ* des cellules impliquées dans la reconstruction osseuse et un apport local de facteurs de croissance. Il s'agit à notre connaissance du premier travail expérimental avec modèle animal qui évalue la triple association CSM/biomatériau/colle biologique dans la réparation osseuse.

Ce projet regroupant biotechnologies transfusionnelles, cellulaires et substituts osseux couvre à la fois des aspects expérimentaux fondamentaux mais également une application au modèle animal qui est un pré-requis indispensable à une application clinique chez l'homme.

Il s'agit d'un travail collaboratif qui regroupe des compétences multiples au sein du Service de Santé des Armées :

- le Centre de Transfusion Sanguine des Armées pour la préparation des produits dérivés du sang (Plasma Riche en Plaquettes et colle biologique plaquettaire) et pour son savoir-faire en matière d'ingénierie cellulaire de grade thérapeutique,

- l'IMASSA (Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées) par son expertise exploratoire en physiologie osseuse *in vitro* (département de physiologie intégrée) et sa primaterie équipée d'un bloc opératoire.

- le service de Chirurgie Orthopédique de l'Hôpital Percy pour son expérience dans la chirurgie orthopédique de « guerre ».

Enfin, nous venons de mettre en place l'organisation d'un consortium européen centré sur l'utilisation de biomatériaux cellularisés en médecine réparatrice pour répondre à un appel à projet de la Commission Européenne dans le cadre du 7^{ième} PCRDT (Programme Cadre pour la Recherche Développement et la Technologie). Nous avons réuni 15 laboratoires partenaires européens spécialisés dans le domaine de la réparation osseuse et travaillons sur l'élaboration d'un projet de recherche associant expérimentations pré-cliniques et essais cliniques chez l'homme.

3/ Thérapie cellulaire des brûlures cutanées radio-induites

La fréquence des accidents d'irradiation aiguë à de fortes doses, a augmenté ces dernières années [Georgie (1998), Turquie (1999), Pérou (2000), Panama (2001), Pologne (2001), Georgie (2002), Chili (2005), Sénégal (2007), France (2006-2007), Tunisie (2008)], en raison notamment de la mauvaise utilisation de sources radioactives dans le milieu industriel et médical. Si le phénomène est généralement limité quant au nombre de personnes atteintes, il n'en est pas moins catastrophique sur le plan humain et particulièrement lourd sur le plan de la prise en charge.

La pathogénèse des irradiations aiguës localisées est assez bien décrite dans la littérature mais la réponse médicale faite à ce type de pathologie reste encore une tâche extrêmement complexe et délicate. Le retour d'expérience des cliniciens en charge de la gestion médicale de ces patients (Centre de Traitement des Brûlés de l'HIA Percy) met en avant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. La Thérapie Cellulaire pourrait amener dans ce domaine un progrès significatif.

Une des caractéristiques de la réponse cutanée aux irradiations localisées à forte dose est le développement d'une nécrose tissulaire apparaissant après une phase cliniquement silencieuse et évoluant par poussées successives difficilement prévisibles. Cette nécrose est à relier à un processus inflammatoire local intense et caractérisé par sa récurrence. L'évolution redoutée des lésions de radionécrose, sous tendue par l'expérience rapportées dans la littérature, et par les données très précises de dosimétrie dont on peut disposer aujourd'hui, permet d'envisager la mise en œuvre d'une nouvelle thérapie combinant les mesures conservatoires symptomatiques déjà mises en œuvre à une thérapie cellulaire locale par cellules souches mésenchymateuses.

Les CSM trouvent leur place dans cette thérapie non pas du fait de leur propriété de multipotence mais plutôt du fait de leur rôle trophique. En effet, elles produisent certaines cytokines et facteurs de croissance qui auraient un rôle bénéfique dans le contrôle des manifestations inflammatoires locales qui caractérisent la brûlure radiologique. Ainsi le potentiel thérapeutique des CSM a été étudié dans le domaine de la radiopathologie par des équipes du Centre de Recherche du SSA (CRSSA) et de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) sur des modèles animaux. Ces deux dernières années, trois patients ont pu bénéficier de cette thérapie cellulaire en association avec un traitement chirurgical d'exérèse et d'autogreffe d'épiderme. Pour chacun d'eux, il s'agissait de brûlures radio-induites sévères et très localisées (mains, bras, fesse) avec un risque important d'évolution vers une chirurgie radicale d'amputation. Les CSM ont été obtenues à partir de prélèvements de moelle osseuse autologue après une expansion *in vitro* de 15 à 17 jours. Les cultures ont été réalisées en milieu additionné de 8% de Lysat Plaquettaire de grade Clinique (LPC). Les contrôles de qualité réalisés, en particuliers les caryotypes, ont été tous normaux autorisant l'administration des cellules produites. 150 à 180.10⁶ de cellules par injection ont été administrées localement au niveau des lésions après exérèse chirurgicale des tissus nécrosés en complément d'une autogreffe d'épiderme. En fonction de la gravité et de la rapidité d'évolution de chaque patient, 2 à 5 administrations ont été réalisées au total. Un effet spectaculaire sur la douleur a été constaté chez tous les patients dès le lendemain des administrations de cellules. Cet effet antalgique était fugace et disparaissait en quelques jours incitant à la réalisation d'injections supplémentaires. Un effet sur la rapidité et la qualité de la prise de greffe épidermique est également apparu significatif aux chirurgiens. Aucune récurrence de nécrose n'est survenue chez ces patients après un recul de deux ans et demi pour le premier d'entre eux. Nous pensons que les CSM ont participé

au contrôle local de l'inflammation, permettant une meilleure prise de greffe et une meilleure cicatrisation globale des lésions.

Un projet de recherche multicentrique visant à démontrer chez l'animal le mécanisme d'action des CSM dans la réparation de ces lésions radio-induites est planifié pour 2009.

B. Projets en perspective

La perspective de nouveaux projets mérite d'être soulignée, soit parce qu'il s'agit de projets faisant suite à des projets en cours, soit parce qu'il s'agit de thématiques nouvelles nées sous l'impulsion de l'actualité bibliographique ou de nouvelles hypothèses scientifiques.

1/ Projet de Recherche et Développement dans le domaine de la thérapie cellulaire des grands brûlés

Les risques d'exposition à des chimiques et à des radioéléments, ainsi que le risque terroriste, doivent être considérés aussi bien à un niveau civil que militaire. Les brûlures cutanées sévères qui peuvent en résulter nécessitent une prise en charge spécialisée qui peut être assurée à l'HIA Percy. Cependant, une limitation est que la structure n'est à ce jour pas autonome pour générer les greffons de peau qui peuvent être nécessaires. Ceux-ci sont actuellement produits aux Etats-Unis (Epicel[®], Genzyme Tissue Repair), à partir de biopsies prélevées chez le brûlé au niveau de zones saines. Les kératinocytes sont alors extraits, puis amplifiés en culture, selon la technique de Green, de manière à générer une surface de greffons suffisante pour permettre la couverture cutanée nécessaire. L'important coût inhérent à cette logistique représente à ce jour, un facteur limitant la mise en œuvre de ces traitements. Par ailleurs, il faut préciser que cette technique est difficile d'emploi car les épithéliums produits sont fragiles et particulièrement sensibles à tous les traumatismes mécaniques ou infectieux. Les résultats obtenus sont spectaculaires en terme de survie mais restent frustrants par la qualité des cicatrices obtenues. Bien qu'il existe en Europe quelques tentatives de production d'épiderme cultivé, aucune ne semble, à ce jour, être capable de fournir des greffons d'aussi bonne qualité que ceux produits par Genzyme. On peut affirmer aujourd'hui que la clé d'une bonne prise de greffe repose sur la qualité de la culture et en particulier sa richesse en kératinocytes souches.

La Société l'Oréal produit des peaux équivalentes qui sont utilisées pour tester leurs produits cosmétiques avant leur mise sur le marché. Afin de faire bénéficier les grands brûlés de leurs avancées technologiques, l'Oréal et le Service de Santé des Armées se sont rapprochés sous la forme d'une coopération scientifique et technique qui permettra de mettre en place des essais cliniques de greffe de kératinocytes cultivés au sein d'un laboratoire de culture spécialisé. Ainsi est né le projet d'élaboration d'une « Unité de Thérapie Cellulaire Cutanée » (UT2C) localisée dans l'îlot Percy à Clamart.

Une collaboration scientifique avec le Laboratoire de Génomique et de Radiobiologie de la Kératinopoïèse (LGRK) du CEA a également été initiée et nous permettra d'acquérir des connaissances et un savoir faire de pointe dans le domaine de la kératinopoïèse.

2/ CSM de sang placentaire

Disposer d'une quantité importante de CSM en urgence serait d'un grand intérêt à la fois dans des situations cliniques où les CSM pourraient être administrées dès l'admission du patient (exemple de la victime d'un accident d'irradiation aigue) ou bien pourraient servir de stroma nourricier à la mise en culture de kératinocytes chez un grand brûlé sans attendre l'obtention de CSM autologues. La mise en place croissante de banques de sang placentaire pourrait répondre à cette attente. Les CSM issues de sang placentaire ont les mêmes caractéristiques que celles issues de tissus adultes (moelle, tissus adipeux) mais seraient plus immatures sur le plan immunologique. L'isolement des CSM de sang placentaire n'est pas aussi simple que celui de cellules issues de moelle osseuse ; Cela serait en partie du au fait de leur statut circulant. Dans le cadre d'un projet financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) en collaboration avec l'unité INSERM 602 dirigée par le Dr Georges UZAN, le Laboratoire de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint Louis et une industrie spécialisée dans les dispositifs médicaux, nous travaillons sur la mise au point d'un protocole d'isolement des CSM de sang placentaire en vue de leur expansion en culture à visée thérapeutique. Les cellules ainsi produites seront caractérisées sur le plan fonctionnel en particulier vis-à-vis de leur utilisation dans les applications cliniques qui nous intéressent à savoir la réparation cutanée des brûlures, la réparation osseuse et le support nourricier des kératinocytes.

Médecin en Chef LATAILLADE

***C. LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE - ETUDE DE
LÉGISLATION COMPARÉE***



LES DOCUMENTS DE TRAVAIL DU SÉNAT

Série LÉGISLATION COMPARÉE

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

Sommaire

	Pages
NOTE DE SYNTHÈSE	5
DISPOSITIONS NATIONALES	
Allemagne	11
Belgique	15
Danemark	19
Espagne	21
Italie	25
Pays-Bas	29
Pologne.....	31
Royaume-Uni	33
Canada.....	37
États-Unis	41

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

En 1987, le professeur Eliane Gluckman et son équipe réussissaient en France la première greffe mondiale de sang de cordon chez un enfant atteint d'une grave leucémie se manifestant par le dysfonctionnement de la moelle osseuse, l'anémie de Franconi.

Le sang de cordon, ou sang placentaire, contient des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules, capables de régénérer les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes du sang, sont également contenues dans la moelle osseuse. La greffe de sang de cordon apparaît donc comme une alternative prometteuse à la greffe de moelle osseuse. Pour l'instant, les greffes de sang de cordon permettent essentiellement de traiter les enfants atteints de leucémie, mais de nombreux progrès sont attendus dans le domaine de la médecine « régénérative ».

En 1999, l'Agence française du sang, devenue l'Établissement français du sang le 1^{er} janvier 2000, et l'Établissement français des greffes, devenu l'Agence de la biomédecine le 10 mai 2005, ont mis en place **le réseau français de sang placentaire**. Ce **réseau à but non lucratif** reposant sur le **financement public** comprend **trois établissements** de transfusion sanguine, situés à Besançon, Bordeaux et Annemasse. Les deux premiers organisent les prélèvements en collaboration avec les maternités participantes – une dizaine actuellement –, conditionnent les unités de sang placentaire et réalisent les tests biologiques nécessaires à la validation des greffons. Le troisième établissement, celui d'Annemasse, assure le stockage à long terme de ceux-ci dans l'azote liquide. En outre, depuis le début de l'année 2008, l'hôpital Saint-Louis, qui reçoit à nouveau des fonds lui permettant de procéder à des prélèvements de sang placentaire, a repris sa participation au réseau, interrompue en 2003.

Actuellement, environ **6 000 unités de sang placentaire** sont conservées en France, alors que les scientifiques estiment qu'il en faudrait

50 000 pour couvrir les besoins. De fait, notre pays est régulièrement obligé d'importer des greffons à un prix unitaire variant entre 15 000 et 25 000 €.

Un **plan national de développement** prévoit d'augmenter le nombre d'établissements qui collectent le sang de cordon ainsi que celui des maternités partenaires, afin d'atteindre les 10 000 unités de sang placentaire d'ici la fin de l'année 2010. En effet, dans les maternités qui ne participent pas au réseau, les cordons ombilicaux, faute de statut juridique clair, sont éliminés comme « déchets opératoires ».

En France, le sang placentaire n'a pas de statut explicite. Par analogie avec le don de sang ou d'organes, le don de cordon est bénévole, anonyme et gratuit. Les greffons stockés sont inscrits dans le registre national France Greffe de Moelle, géré par l'Agence de la biomédecine. Le sang placentaire récolté est donc mis à la disposition de la collectivité en vue de greffes allogéniques. En effet, si la France n'interdit pas expressément le prélèvement et la conservation des cellules de sang de cordon dans la perspective d'une éventuelle utilisation au bénéfice de l'intéressé (greffe autologue) ou d'une personne spécifiée, aucun établissement n'a demandé d'agrément en vue d'une telle activité.

Interrogés en **2002** par la Direction générale de la santé publique sur les banques de sang de cordon autologues, **l'Académie nationale de médecine**, dans son rapport du 19 novembre 2002, et **le Comité consultatif national d'éthique**, dans son avis n° 74 du 12 décembre 2002, **se sont déclarés contre la création de banques commerciales privées** ayant pour objet le prélèvement et le stockage de sang de cordon pour un usage strictement personnel. Ces deux instances ont alors souligné l'absence d'indication thérapeutique à la conservation du sang de cordon d'un enfant pour lui-même. Plus récemment, le 5 septembre 2006, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français a publié un communiqué dans le même sens, qui déconseille « *aux professionnels de la naissance d'accepter de faire des prélèvements de sang de cordon en vue d'une conservation autologue dans une banque privée, à la demande des parents* » et qui « *encourage le don gratuit et bénévole de sang de cordon pour alimenter des banques publiques* ».

Certains dénoncent l'absence de statut juridique du sang placentaire et le retard pris par la France en matière de conservation. Ces critiques conduisent à s'interroger sur les normes et sur la pratique à l'étranger. On a donc examiné la situation dans plusieurs pays européens – **l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas et le Royaume-Uni** – ainsi qu'aux **États-Unis** et au **Canada**.

Pour chacun des pays retenus, les deux points suivants ont été analysés :

– **le statut du sang placentaire ;**

– le statut et le degré de développement des banques de sang placentaire.

Dans la suite du texte, les établissements qui conservent les unités de sang placentaire en vue de greffes allogéniques, dites également « allogreffes », c'est-à-dire pour une utilisation sur une personne non spécifiée, sont qualifiées de « banques publiques » indépendamment de leur statut. On les oppose aux « banques privées », en général commerciales, qui conservent les unités de sang placentaire en vue de greffes autologues, également désignées comme « autogreffes », c'est-à-dire pour une utilisation pour soi-même. En règle générale, les banques publiques admettent une exception au principe d'anonymat : elles acceptent que la conservation soit réalisée au bénéfice d'un membre de la famille du donneur atteint d'une pathologie grave susceptible d'être traitée par une greffe de sang placentaire.

L'étude des exemples étrangers montre que le sang placentaire est explicitement pris en compte par la législation. Selon les cas, il est considéré comme un médicament, un tissu ou un produit sanguin. **S'agissant de sa conservation, cette analyse fait apparaître deux groupes de pays.**

Dans le premier, les textes sont muets sur le statut des banques de sang placentaire. Ce modèle, retenu par **l'Allemagne, le Danemark, les Pays-Bas, la Pologne, le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis**, se traduit par la **coexistence de banques publiques et de banques privées**. Dans le second, les textes déterminent – plus ou moins explicitement – le statut des banques de sang placentaire. Ce groupe est représenté par **la Belgique, l'Espagne et l'Italie**. **La législation de ces pays était initialement caractérisée par l'interdiction des banques privées, mais elle évolue progressivement** pour admettre ces dernières, qu'elle contraint toutefois au respect de certaines obligations.

1) Dans la plupart des pays étudiés, les textes permettent la coexistence des banques publiques et des banques privées de sang placentaire, voire l'émergence de banques mixtes

a) La coexistence des banques publiques et des banques privées

En Allemagne, au Danemark, aux Pays-Bas, en Pologne, au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis, la loi subordonne le fonctionnement des banques de sang placentaire à la seule détention d'une **autorisation administrative**. Comme elle ne se prononce pas sur le statut de ces établissements, elle permet la **coexistence** des banques privées et des banques publiques.

Ainsi, en Allemagne, on dénombre à ce jour quatre banques publiques, parmi lesquelles celle de Düsseldorf, qui est la plus importante d'Europe et qui

détient plus de 13 500 unités. Il y a également sept banques privées, qui collectent le sang placentaire dans environ 95 % des maternités. La plus importante conserve actuellement quelque 50 000 unités.

Aux Pays-Bas, le réseau public, constitué par deux établissements de stockage alimentés par les prélèvements effectués dans plusieurs maternités de quatre villes, coexiste avec plusieurs banques privées. Il en va de même au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis.

En revanche, au Danemark, la conservation du sang placentaire s'effectue uniquement dans des banques privées, car les autorités sanitaires ont décidé de ne pas créer de banque publique, mais de développer la coopération entre les plus grands hôpitaux du pays et la banque publique finlandaise, qui couvre les besoins de tous les pays scandinaves.

Il faut souligner que **le régime d'autorisation n'est pas nécessairement uniforme : en Allemagne et aux États-Unis, il varie selon que le stockage est réalisé dans la perspective d'une autogreffe ou d'une greffe sur autrui**. Dans le second cas, la conservation des unités de sang placentaire est soumise à des règles plus strictes.

b) L'émergence des banques mixtes

En Allemagne et au Royaume-Uni, les banques privées diversifient depuis peu leur offre. En Allemagne, plusieurs d'entre elles proposent à leurs clients l'option du don à un tiers compatible. Au Royaume-Uni, l'année 2007 a vu la création de la première banque mixte, à la fois publique et privée, qui propose de conserver le sang placentaire en deux échantillons, l'un destiné à un usage personnel et l'autre accessible de tout demandeur.

De la même façon, au Canada, une banque privée a, parallèlement à son activité traditionnelle, développé un programme de dons, grâce auquel elle stocke des unités de sang placentaire qui sont mises à la disposition de tout demandeur.

2) La Belgique, l'Espagne et l'Italie assouplissent progressivement leur législation, qui interdisait initialement les banques privées de sang placentaire

En Espagne, le décret royal du 10 novembre 2006 sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine, **a supprimé l'interdiction des banques de sang placentaire privées**. Toutefois, ce texte donne la **priorité à l'intérêt général**, car les banques privées ne peuvent pas avoir de but lucratif et, en cas de besoin, elles ont l'obligation de céder au réseau public les unités qu'elles stockent. Il convient

par ailleurs de souligner **l'importance du réseau public espagnol**, qui repose sur sept banques de sang placentaire, la couverture de chacune correspondant en général à une communauté autonome. Actuellement, quelque **30 000 unités** sont stockées, mais **le plan national pour le sang de cordon**, présenté par le ministre de la santé au début de l'année 2007, vise à faire passer ce chiffre à **60 000 en 2015**.

La légalisation des banques privées, déjà réalisée en Espagne, devrait l'être prochainement en Italie et en Belgique.

En Italie, depuis le début de l'année 2008, la loi permet le stockage du sang placentaire à des fins personnelles ainsi que la création de banques privées sur le sol italien, mais les dispositions réglementaires nécessaires à sa mise en œuvre n'ont pas été adoptées. Au contraire, l'ancien dispositif, dont l'application devait cesser le 30 juin 2008, a été reconduit jusqu'au 28 février 2009, de sorte que le monopole public persiste jusqu'à cette date. Les personnes qui souhaitent conserver le sang placentaire de leurs enfants pour une éventuelle autogreffe doivent donc s'adresser à des établissements étrangers.

En Belgique, le vide juridique qui règne actuellement a permis à une banque privée de s'implanter. En effet, **l'arrêté royal du 23 décembre 2002 qui interdisait les banques privées et le stockage en vue d'une utilisation personnelle a été annulé** par la juridiction administrative. Afin de clarifier la situation, le ministre de la santé a présenté en conseil des ministres le 25 avril 2008 **le projet de loi** sur l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications humaines ou à des fins de recherche scientifique. Ce texte **autorise les établissements privés, à condition qu'ils soient rattachés à une banque publique.** En outre, il **subordonne tout stockage au bénéfice d'un receveur identifié au fait que le greffon reste à la disposition des banques publiques. Les dispositions ont été reprises dans une proposition de loi, qui a été déposée au Sénat le 24 juin 2008, adoptée le 18 juillet 2008** et transmise à la Chambre des représentants, en vue de son adoption définitive.

* *

*

L'absence de banques privées de sang placentaire apparaîtra bientôt comme une exception française, puisque l'Espagne a récemment légalisé les établissements privés et que l'Italie ainsi que la Belgique s'acheminent vers cette solution.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

ALLEMAGNE

Conformément à la **loi de 1976 sur le médicament**, la **conservation du sang placentaire est soumise à un régime d'autorisation différent selon que le stockage est réalisé en vue d'une greffe autologue ou allogénique.**

Cette loi ne comporte aucune disposition sur le statut des banques de sang placentaire. Il y a actuellement **plusieurs banques publiques et privées**. Une seule banque privée a reçu l'autorisation de conserver des unités de sang placentaire destinées à des allogreffes, mais des partenariats entre banques publiques et banques privées commencent à apparaître, afin de favoriser le stockage des greffons pour une utilisation personnelle doublé d'une option de don à autrui.

1) Le statut du sang placentaire

Le sang placentaire, comme les autres produits sanguins, entre dans le champ d'application de la loi de 1976 relative au **médicament**.

L'article 4 de cette loi indique que les préparations sanguines, qu'il s'agisse de poches de sang, de plasma ou de sérum obtenues à partir du sang, de composants du sang, de préparations réalisées à partir des composants du sang ou de préparations qui en contiennent comme principe actif sont des médicaments (*Arzneimittel*). Lorsque le sang placentaire est préparé à l'avance et conditionné pour servir à une greffe allogénique, il entre dans une catégorie particulière de médicament (*Fertigarzneimittel*), qui est soumis à un régime juridique plus strict.

Dans ses **directives** relatives à la greffe des cellules souches provenant du cordon ombilical publiées en 1999, la **chambre fédérale des médecins** considère également le sang placentaire comme un médicament.

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

La loi de 1976 relative au médicament et la loi de 1998 sur la transfusion sont muettes sur le statut des banques de sang placentaire, de sorte que **banques privées et publiques coexistent**.

La loi n'évoque pas non plus la destination des greffons stockés, mais les directives de la chambre fédérale des médecins prévoient que le don de sang placentaire peut être dirigé, le receveur étant un frère, une sœur ou un parent au premier degré, ou non dirigé, le receveur étant un tiers. Par ailleurs, en l'absence d'indication thérapeutique, la chambre fédérale des médecins estime que la conservation du sang placentaire pour l'enfant lui-même est inutile à ce jour.

La fabrication d'une unité de sang placentaire en vue d'une greffe autologue est soumise, comme la fabrication de tout médicament, à une **licence** de fabrication délivrée par **l'autorité du Land** responsable en matière de médicaments, en application de l'article 13 de la loi de 1976 relative au médicament. Cette licence est suffisante pour les banques privées qui n'assurent que la conservation des greffons à des fins personnelles. En revanche, **les unités de sang placentaire destinées à des greffes allogéniques** (que le receveur soit un proche parent ou une personne indéterminée) sont soumises à des **exigences plus strictes**, et les banques qui assurent leur conservation doivent obtenir, en application de l'article 21 de la loi précitée, une **autorisation auprès de l'autorité fédérale compétente**, l'Institut Paul-Ehrlich.

b) La pratique

Actuellement, il y a **quatre banques publiques**, situées à Düsseldorf, Mannheim, Erlangen, et Munich. Une procédure d'autorisation est en cours pour deux autres banques publiques, situées à Dresde et Fribourg. Les banques publiques ne reçoivent en principe que des unités de sang placentaire destinées à des greffes allogéniques, exception faite des cas où un frère ou une sœur de l'enfant à naître souffre d'une grave maladie et où une transplantation de cellules souches est envisagée. Le sang placentaire conservé par ces banques est collecté régionalement par des personnels accrédités dans des maternités partenaires, qui représentent environ 10 % des maternités du pays.

En mars 2008, on estimait que l'ensemble des banques publiques allemandes stockait environ 16 500 unités de sang placentaire. Celle de Düsseldorf, la plus importante d'Europe, en détient à elle seule un peu plus de 13 500.

Il y a aussi **sept banques privées**, qui collectent le sang placentaire dans environ 95 % des maternités. En général, elles ne stockent qu'en vue d'une utilisation personnelle, mais certaines d'entre elles essaient de développer le don

dirigé au bénéfice d'un membre de la famille ainsi que l'option du don à autrui si un receveur compatible est signalé.

Ainsi *VITA 34*, la plus ancienne banque privée de sang placentaire, créée en 1997 et leader sur le marché allemand, est la seule du secteur privé à détenir l'autorisation de stocker des unités de sang placentaire en vue d'allogreffes. Son contrat *VITAplusSpende* permet la conservation à la fois pour soi et pour autrui. Les greffons qu'elle stocke font ainsi l'objet d'un enregistrement sur le fichier des dons de cellules souches et de moelle osseuse d'Allemagne du Nord (NKR) et, si l'unité de sang placentaire est réclamée pour une greffe allogénique, *VITA 34* demande l'accord écrit de la famille et propose, en échange, le remboursement de la totalité des sommes versées et des intérêts. Cette société détient à ce jour plus de 49 000 unités de sang placentaire.

De même, la société privée *Eticur*, accréditée par l'Institut Paul-Ehrlich, propose, en partenariat avec la banque de cellules souches de Munich, trois options de stockage aux parents : à des fins strictement personnelles, en vue d'une utilisation personnelle avec une option de don à un tiers et pour le traitement de n'importe quel patient.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

BELGIQUE

L'arrêté royal du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, à la conservation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine, **qui encadrait l'activité des banques de sang placentaire, a été suspendu par le Conseil d'État dès le 24 février 2003, puis annulé** deux ans plus tard sur la requête d'une société privée de stockage de cellules souches. Cet arrêté interdisait les banques privées et le stockage en vue d'une utilisation personnelle future.

Les banques publiques de sang placentaire continuent à fonctionner dans le cadre fixé par cet arrêté, tandis qu'une banque privée a profité du **vide juridique** pour s'implanter en Belgique.

Afin de clarifier la situation, le ministre de la santé a présenté le 25 avril 2008 en conseil des ministres **le projet de loi** sur l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications humaines ou à des fins de recherche scientifique. **Ce texte autorise les établissements privés, à condition qu'ils soient rattachés à une banque publique, nécessairement exploitée par un hôpital ou par une faculté de médecine, et subordonne à des conditions très strictes la conservation du sang placentaire à des fins personnelles. Il a servi de base à la rédaction d'une proposition de loi qui a été déposée au Sénat le 24 juin 2008, adoptée le 18 juillet et transmise à la Chambre des représentants en vue de son adoption définitive.**

1) Le statut du sang placentaire

• La situation actuelle

Dans l'avis relatif aux banques de sang de cordon ombilical qu'il a rendu le **16 avril 2007**, le **Comité consultatif de bioéthique** souligne que **le statut du sang placentaire est incertain** : « *Le sang de cordon ombilical [...] ainsi que ses cellules souches [...] n'ont pas de statut juridique clairement défini en droit belge.* » Il ajoute : « *Le flou juridique concernant le statut du sang du cordon ombilical devient préoccupant, son recueil, sa conservation et son utilisation étant dès lors susceptibles de donner lieu à toutes les dérives.* »

L'arrêté royal du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, à la conservation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine considérait le sang placentaire comme un **tissu**.

Toutefois, cet arrêté ayant été annulé par le Conseil d'État le 24 février 2005 après avoir été suspendu le 24 février 2003, c'est l'arrêté royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, à la conservation, à la préparation, à l'importation, au transport, à la distribution et à la délivrance de tissus qui est à nouveau en vigueur. Cet arrêté, qui a été pris pour l'application de la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes, n'évoque pas les cellules souches.

• La proposition de loi adoptée par le Sénat le 18 juillet 2008

Elle conserve au sang placentaire la qualification de **tissu**, puisqu'elle définit ce dernier comme « *toute partie constitutive du corps humain constitué de cellules* ».

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

• La situation actuelle

Bien que l'arrêté royal du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, à la conservation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine ait été annulé, les banques publiques continuent à fonctionner dans le cadre qu'il fixe.

Selon ce texte, le fonctionnement de toute banque de tissus devait reposer sur les principes de gratuité et d'anonymat du don, ainsi que sur l'absence de but lucratif et de publicité. Par conséquent, l'arrêté **interdisait les banques privées et le stockage en vue d'une utilisation personnelle ultérieure**.

Il définissait en effet la « banque de tissus » comme « *l'unité technique d'un hôpital ou d'un centre de transfusion sanguine ou d'un organisme à but non lucratif qui a l'agrément pour prélever [...]* ». Par ailleurs, il interdisait « *l'utilisation de tissus à des fins préventives d'intention différée* », « *l'utilisation préventive d'intention différée* » étant constituée par l'ensemble des opérations nécessaires en vue « *d'une éventuelle délivrance et d'une utilisation autologue pour une affection qui n'existe pas chez [le] donneur au moment du prélèvement* ».

Bien que cet arrêté ait été annulé, les banques publiques continuent à fonctionner dans le cadre qu'il fixe.

• **La proposition de loi adoptée par le Sénat le 18 juillet 2008**

Elle réserve aux **hôpitaux et aux universités dotées d'une faculté de médecine l'exploitation des banques de sang placentaire**, c'est-à-dire l'ensemble des opérations nécessaires à l'utilisation du sang de cordon (obtention, contrôle, traitement, conservation, stockage, distribution, y compris importation et exportation). Elle précise que cette exploitation doit être réalisée par une **personne morale sans but lucratif**.

Toutefois, les **établissements privés**, qualifiés de « structures intermédiaires », peuvent réaliser **certaines opérations portant sur le sang placentaire** : « *le traitement, la préservation, le stockage et la distribution* ». En revanche, les activités d'obtention, de contrôle, d'importation et d'exportation, leur sont interdites, car elles sont l'apanage des banques *stricto sensu*.

La proposition condamne toute publicité liée aux activités de conservation du sang placentaire, sauf les campagnes générales de sensibilisation du grand public au don.

Par ailleurs, **elle interdit tout stockage destiné à un receveur identifié par avance sauf dans deux cas** :

– si l'intéressé souffre (ou présente un risque important de souffrir) d'une pathologie susceptible d'être traitée par une greffe de sang placentaire, étant entendu que l'intérêt de la greffe doit alors être scientifiquement démontré ;

– si le greffon reste à la disposition des banques publiques. La proposition donne donc la **priorité à l'intérêt collectif**.

La proposition de loi reprend en grande partie les dispositions du projet de loi présenté en conseil des ministres le 25 avril 2008 ainsi que de **l'avant-projet de loi de 2006** et tient compte des réflexions menées au cours des derniers mois, notamment au Sénat.

En effet, dès 2006, un **avant-projet de loi** « relative au prélèvement, à l'obtention et à l'utilisation du matériel corporel humain en vue d'applications humaines ou de recherche scientifique » avait été préparé. Ce texte, qui visait à transposer la directive 2004/23 relative aux tissus et cellules humains, définissait le régime juridique applicable à l'obtention et à l'utilisation des cellules souches du sang du cordon

ombilical. Il réservait l'exploitation des banques de sang placentaire aux hôpitaux et aux facultés de médecine et limitait de façon stricte le stockage en vue d'une utilisation différée, d'une part, aux cas où le receveur éventuel souffrait d'une pathologie pour laquelle l'utilisation de sang de cordon était scientifiquement justifiée et, d'autre part, à ceux où il risquait, compte tenu de ses antécédents familiaux, de développer une telle pathologie.

Au cours de la même législature, la commission des affaires sociales ainsi que le groupe de travail « bioéthique » du Sénat avaient commencé à examiner plusieurs propositions de loi sur ce thème. De nombreuses auditions avaient été organisées et un rapport avait été adopté en avril 2007. Ce document, qui prenait également en compte les dispositions de l'avant-projet de loi, préconisait un strict encadrement de l'activité des banques privées et prohibait en particulier la publicité.

Les propositions de loi examinées en 2007 ont été redéposées dès le début de la législature en cours. Depuis le début de l'année 2008, elles faisaient à nouveau l'objet d'auditions, mais c'est la proposition déposée le 24 juin 2008 sur la base du projet présenté en conseil des ministres quelques semaines plus tôt qui a été adoptée.

b) La pratique

Actuellement, il existe **cinq banques publiques** de sang placentaire en Belgique. Elles sont toutes **rattachées à des hôpitaux universitaires** : trois sont francophones (Liège, Bruxelles et Louvain-la-Neuve) et deux flamandes (Gand et Louvain). Ces banques ne procèdent à la conservation du sang de cordon en vue d'une utilisation personnelle que dans des cas exceptionnels, pour les familles touchées par des maladies héréditaires très graves.

Le Comité consultatif de bioéthique estime que les banques publiques reçoivent chaque année environ 3 000 prélèvements, mais qu'elles n'en conservent que 500 à 1 000. Il évalue à **12 000** le nombre d'unités actuellement stockées, plus de la moitié l'étant par la banque de Louvain-la-Neuve, qui existe depuis une vingtaine d'années.

Il semble qu'**une seule banque privée** se soit implantée, *Cryo-Save*, qui stockerait quelque 75 000 unités, provenant aussi bien de Belgique que de l'étranger.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

DANEMARK

La loi du 1^{er} avril 2006 sur les tissus humains énonce les règles de qualité et de sécurité que les banques de tissus et de cellules doivent respecter, mais elle ne comporte aucune disposition sur le statut de ces établissements (1).

Les autorités sanitaires ont réfléchi à la création d'une banque publique de sang placentaire, mais n'ont pas retenu cette solution, estimant plus rationnel de développer la coopération entre les grands hôpitaux et la banque publique finlandaise de sang placentaire, qui couvre les besoins de tous les pays scandinaves.

Actuellement la conservation du sang placentaire sur le territoire danois s'effectue donc uniquement dans des banques privées, au nombre de trois. On estime qu'à peine 2 % des parents choisissent de conserver le sang de cordon de leurs enfants.

(1) En revanche, la loi sur le système de santé évoque explicitement les banques privées : elle comporte un article relatif à la conclusion d'un contrat écrit entre les donateurs de produits du corps humain et les établissements privés de stockage.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

ESPAGNE

Depuis le 11 novembre 2006, date de l'entrée en vigueur du **décret royal 1301/2006 du 10 novembre 2006** sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine, **les banques de sang placentaire privées sont autorisées en Espagne.**

Le texte donne cependant la priorité à l'intérêt collectif, car les banques de sang placentaire privées ne peuvent pas avoir de but lucratif et, en cas de besoin, elles ont l'obligation de céder au réseau public les unités qu'elles stockent, même si celles-ci ont initialement été conservées pour un destinataire spécifique.

1) Le statut du sang placentaire

C'est le **décret royal 1301/2006 du 10 novembre 2006** sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine qui précise les conditions dans lesquelles le sang placentaire est recueilli et conservé. Le sang placentaire est donc assimilé à un **tissu**.

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

Le don de sang placentaire obéit aux règles générales applicables au don de tout autre tissu. Par conséquent, il est **gratuit, volontaire** et « *altruiste* ».

Toutefois, le **décret royal 1301/2006 du 10 novembre 2006** sur les normes de qualité et de sécurité applicables à toutes les opérations relatives aux cellules et aux tissus d'origine humaine prévoit les **dons affectés**, au bénéfice de l'enfant à naître ou d'un membre de la famille, mais seulement sur **recommandation médicale** motivée par une maladie spécifiée.

Par ailleurs, il **n'exclut pas la conservation à des fins personnelles**, qui ne peut avoir lieu que **dans une banque privée**. Celle-ci doit être agréée par les autorités sanitaires de la communauté autonome où elle développe ses activités et avoir conclu un contrat avec les maternités où les cordons sont recueillis.

En cas de conservation dans une banque privée, la mère est prévenue du fait que **le sang placentaire ainsi stocké est à la disposition du fichier national des donneurs de moelle osseuse** et peut, si besoin est, être utilisé pour traiter n'importe quel patient. Cette disposition conduit certaines personnes à préférer le stockage dans des banques de sang placentaire étrangères. Pour cela, les intéressés doivent obtenir de l'agence nationale des greffes une autorisation de transfert à l'étranger.

Avant l'entrée en vigueur du décret royal 1301/2006 du 10 novembre 2006, les banques privées étaient interdites sur le territoire espagnol, de sorte que le stockage à l'étranger était la seule solution pour les personnes qui souhaitaient conserver le sang placentaire au bénéfice de leurs seuls enfants.

Conformément au décret, **les banques de sang placentaire ne peuvent pas poursuivre un but lucratif**, quel que soit leur statut, public ou privé.

b) La pratique

Actuellement, il y a **sept banques publiques**. Chacune d'elles dépend du ministère de la santé de la communauté autonome dans laquelle elle est implantée. La plus ancienne est celle de **Barcelone**. Son activité couvre plusieurs communautés autonomes : la Catalogne, mais aussi l'Aragon, les Baléares, Castille-la Manche et l'Estrémadure. Il y a également une banque publique dans chacune des communautés autonomes suivantes : l'**Andalousie**, **Madrid**, la **Galice**, **Valence**, les **Canaries** et, depuis 2007, dans les **Asturies**. **À chaque banque publique sont rattachées plusieurs maternités**. Ainsi, plus de 35 maternités sont liées à celle de Malaga (Canaries) et une quinzaine à celle de Madrid.

Au début de l'année 2008, il y avait cinq banques privées.

À la même date, selon le ministère de la santé espagnol, quelque **30 000 unités** de sang placentaire étaient stockées en Espagne.

On estime par ailleurs à 20 000 le nombre d'unités de sang placentaire d'origine espagnole stockées à l'étranger, surtout en Europe. En 2007, environ 18 000 couples ont choisi de conserver le sang placentaire de leurs nouveau-nés : 13 000 à l'étranger et 5 000 en Espagne. En effet, pour échapper aux contraintes imposées par le décret royal du 10 novembre 2006, les banques privées actives en Espagne transfèrent généralement leurs greffons à l'étranger : *Vidacord* est la seule qui dispose d'une unité de stockage à Alcalá de Henares, dans la région de Madrid.

* *

*

Le **plan national pour le sang de cordon**, présenté par le ministre de la santé au début de l'année 2007, vise à faire passer le nombre d'unités stockées en Espagne à **60 000 en 2015**, ce qui correspondrait à un flux annuel de 5 000 nouveaux cordons. Les besoins nationaux devraient ainsi être satisfaits sans qu'il soit besoin de recourir à l'importation. Au début de l'année 2007, d'après l'agence nationale des greffes, 62 % des cordons transplantés en Espagne provenaient de l'étranger.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

ITALIE

Le dispositif italien mis en place en 2002 interdisait les banques privées et subordonnait la conservation du sang placentaire dans la perspective d'une autogreffe à des besoins médicalement avérés.

Progressivement assoupli pour permettre d'abord la conservation à l'étranger dans la perspective d'une éventuelle autogreffe, puis le stockage en vue d'une greffe sur un membre de la famille, **le régime législatif a été modifié au début de l'année 2008.**

La loi permet désormais le stockage du sang placentaire à des fins personnelles ainsi que l'institution de banques privées sur le sol italien, mais les dispositions réglementaires nécessaires à la mise en œuvre de cette réforme, qui auraient dû être adoptées avant le 30 juin 2008, ne l'ont pas été. Au contraire, l'ancien dispositif a été reconduit jusqu'au 28 février 2009.

1) Le statut du sang placentaire

La loi n° 219 du 21 octobre 2005 relative à l'activité de transfusion sanguine évoque le sang placentaire dans plusieurs de ses articles.

Ainsi, son article 3 dispose : *« Le don de placenta et de sang de cordon ombilical est un geste volontaire et gratuit, auquel toute femme peut donner son consentement éclairé au moment de l'accouchement. »*

2) Les banques de sang placentaire

a) *Le statut des banques*

Depuis le début de l'année 2002, le don et le stockage du sang placentaire sont régis par des **ordonnances portant mesures urgentes en matière de cellules souches du cordon ombilical**. Compte tenu de leur durée de validité, limitée à une année, ces ordonnances ont dû être renouvelées à intervalle régulier. Leur rédaction a cependant évolué avec le temps, et leurs dispositions ont été assouplies à partir de 2005.

Les premiers textes interdisaient les banques privées et subordonnaient le stockage du sang placentaire en vue d'une utilisation personnelle à une justification médicale.

Le premier assouplissement, apporté en 2005, permet la **conservation** du sang placentaire **à l'étranger** en vue d'une utilisation personnelle éventuelle et non précisée, sous réserve de l'obtention d'une autorisation administrative d'exportation.

Le second, introduit en 2006, légitime le stockage dans la perspective d'une greffe sur un membre de la famille atteint d'une pathologie pour laquelle l'utilisation de cellules souches provenant de cordons est scientifiquement justifiée.

La dernière de ces ordonnances, en date du 4 mai 2007 (2), donne aux banques publiques la possibilité de conserver des greffons destinés à des membres de la famille lorsqu'il existe un risque important que ces derniers soient atteints d'une maladie génétique pour laquelle le recours au sang de cordon est justifié.

Ce texte dispose toutefois que, dans l'attente d'une loi précisant les conditions du stockage en vue d'une utilisation personnelle, le service national de santé doit promouvoir le don volontaire et l'utilisation allogénique du sang placentaire.

Depuis 2002, les ordonnances interdisaient donc les banques privées et faisaient de la conservation du sang placentaire pour une utilisation autologue ou pour un don affecté une exception.

(2) Bien qu'elle ne soit pas la dernière dans l'ordre chronologique, on peut cependant la qualifier ainsi. En effet, l'ordonnance du 29 avril 2008 portant mesures urgentes en matière de cellules souches du cordon ombilical ne comporte aucune mesure nouvelle : elle reporte au 30 juin 2008 la date de fin d'application de celle du 4 mai 2007. De même, celle du 19 juin 2008 reporte cette date au 28 février 2009.

Le Parlement a adopté au début de l'année 2008 une disposition (3) permettant la conservation du sang placentaire à des fins personnelles en Italie dans des structures publiques ainsi que dans des établissements privés agréés.

Cette disposition prévoit aussi l'adoption avant le 30 juin 2008 d'un décret du ministre de la santé instituant un **réseau national** pour la conservation du sang placentaire.

La création d'un tel réseau était déjà prévue par la loi n° 219 du 21 octobre 2005 relative à l'activité de transfusion sanguine, mais cette mesure n'a jamais été appliquée.

b) La pratique

Le réseau public comporte une **quinzaine de banques de stockage**, avec lesquelles collaborent quelque **250 maternités**. Selon l'Association des donneuses italiennes de sang de cordon, les banques italiennes stockeraient actuellement un peu moins de **40 000 unités**. En 2006, 97 % l'étaient pour un usage allogénique.

La plupart des banques sont situées dans le nord du pays. On estime à 2 500 le nombre annuel de nouveaux cordons conservés en Italie et à 5 000 le nombre de ceux qui seraient exportés chaque année pour être stockés à l'étranger.

Conformément à la loi adoptée au début de l'année 2008, **le monopole public aurait dû cesser à partir du 1^{er} juillet 2008**. Cependant, **les dispositions réglementaires nécessaires à la mise en œuvre de cette réforme n'ont pas été adoptées**. Au contraire, le dispositif résultant de l'ordonnance du 4 mai 2007 a été reconduit jusqu'au 28 février 2009.

(3) Cette disposition, résultant d'un amendement de la commission des affaires sociales, fait partie de la loi n° 31 du 28 février 2008, qui convertit en loi un décret-loi du 31 décembre 2007, dit décret-loi « mille prorogations », car il portait prorogation de divers délais prévus dans de nombreux textes financiers.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

PAYS-BAS

L'activité des banques de sang placentaire est régie par **la loi du 6 février 2003 relative à la sécurité et à la qualité des produits du corps humain** ainsi que par les règlements nécessaires à son application.

Ces textes énoncent les règles qui garantissent la qualité et la traçabilité des greffons, mais ne comportent **aucune disposition sur le statut des banques de stockage.**

Il existe plusieurs banques privées de sang placentaire ainsi qu'un réseau public de collecte et de stockage.

1) Le statut du sang placentaire

Le sang placentaire n'est pas cité explicitement par la loi du 6 février 2003 qui régit les tissus et les cellules, mais, en tant qu'ensemble de cellules, il entre dans son champ d'application.

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

La loi du 6 février 2003 précise que les banques de tissus – et donc les banques de sang placentaire – doivent détenir une autorisation administrative, mais elle ne se prononce pas sur le statut, public ou privé, de ces établissements. Par conséquent, **les banques privées sont autorisées.**

b) La pratique

Le **réseau public** fonctionne sous l'égide de la fondation *Eurocord Nederland*, créée en 1994. Il dispose de deux établissements de stockage, situés à Nimègue et à Leyde, et qui sont alimentés par les prélèvements réalisés dans plusieurs maternités de quatre villes : Nimègue, Leyde, Amsterdam et la Haye. Ces villes ont été choisies compte tenu de l'importance de leur population d'origine étrangère, ce qui garantit une plus grande diversité des greffons.

Le réseau public stocke actuellement environ **3 500 unités** de sang placentaire. À titre exceptionnel et sur recommandation médicale, les greffons sont conservés pour une utilisation personnelle ultérieure.

Trois banques privées de sang placentaire ont développé leur activité dans le pays : *Stamcelbank Nederland*, *Cryo-Save* et *Cells4health*.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

POLOGNE

L'activité des banques de sang placentaire est régie par **la loi du 1^{er} juillet 2005 relative à la collecte, à la conservation et à la greffe de cellules, de tissus et d'organes** ainsi que par les règlements d'application de cette loi.

Ces textes ne comportent aucune disposition relative au statut des banques de stockage. La conservation du sang placentaire est essentiellement le fait de **banques privées**, dont l'activité est limitée.

1) Le statut du sang placentaire

La loi du 1^{er} juillet 2005 relative à la collecte, à la conservation et à la greffe de cellules, de tissus et d'organes inclut explicitement le sang placentaire dans son champ d'application, à la différence de la loi qu'elle a abrogée, la loi du 26 octobre 1995 sur la collecte et la greffe de cellules, de tissus et d'organes.

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

La loi du 1^{er} juillet 2005 précise que les banques de sang placentaire doivent détenir une **autorisation administrative**, mais elle ne se prononce pas sur le statut, public ou privé de ces établissements. Les autorisations sont octroyées par le ministère de la santé pour **cinq ans**.

La loi prévoit aussi bien le prélèvement en vue d'un don affecté que le prélèvement au bénéfice d'une personne non désignée par avance. Elle dispose également que les unités de sang placentaire destinées aux greffes allogènes doivent être enregistrées dans le fichier central des donneurs de moelle et de sang

de cordon. Ce fichier se compose de deux parties, dont l'une est réservée aux unités de sang placentaire.

b) La pratique

Une dizaine de banques privées ont obtenu une autorisation d'exercice, mais le nombre total d'unités de sang placentaire stockées reste limité.

Il n'existe **pas de réseau national**. **Trois banques publiques liées à des établissements hospitaliers de Varsovie** ont obtenu des autorisations d'exercice. Ces banques publiques sont peu actives, voire inactives.

Pour cette raison, le nombre d'unités destinées à des greffes allogènes et enregistrées dans le fichier national est très faible : il est actuellement estimé à environ 300 et, au cours de l'année 2007, seulement 15 nouvelles unités auraient été enregistrées. Le milieu scientifique déplore le manque de moyens financiers.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

ROYAUME-UNI

L'activité des banques de sang placentaire est régie par **la loi de 2004 sur les tissus d'origine humaine** (4) et par les textes pris pour l'application de cette loi.

Le dispositif en vigueur n'interdit pas les banques privées, mais il soumet l'activité de conservation du sang placentaire, quelle que soit la nature de l'établissement qui la pratique, à une **autorisation** et à des **contrôles de l'Agence pour les tissus d'origine humaine**, instituée par la loi de 2004.

1) Le statut du sang placentaire

Le sang placentaire entre dans le champ d'application de la loi de 2004 sur les tissus d'origine humaine.

L'article 53 de la loi prévoit en effet que celle-ci s'applique à tout produit du corps humain autre que les gamètes et qui est composé de cellules humaines ou qui en contient. **Le sang placentaire est donc assimilé à un tissu.**

(4) L'Écosse, qui a adopté une législation séparée, le Human Tissue (Scotland) Act 2006, n'est pas étudiée dans le texte qui suit. Le gouvernement écossais a délégué à l'agence anglaise instituée par la loi de 2004 sur les tissus d'origine humaine certaines de ses compétences. Depuis plusieurs années, des établissements privés proposent aux futures mères la conservation du sang de cordon de leur enfant à naître à des fins autologues, et une banque publique du sang placentaire a été instituée à Glasgow le 1^{er} avril 2007 sous l'égide du service de transfusion sanguine écossais.

2) Les banques de sang placentaire

a) *Le statut des banques*

La loi de 2004 sur les tissus d'origine humaine ne se prononce pas sur le statut des banques de sang placentaire, mais subordonne l'activité de ces établissements à une **autorisation** de l'agence qu'elle institue et qu'elle charge de prendre toutes les mesures réglementaires relatives au prélèvement, à la conservation, à l'utilisation et à la destruction des tissus humains (*Human Tissue Authority* : HTA). L'autorisation de l'agence, qui donne lieu au versement d'une redevance annuelle, est *a priori* illimitée, mais elle peut être retirée si le titulaire ne respecte pas ses obligations.

Depuis avril 2006, toutes les banques de sang placentaire, publiques ou privées, doivent donc être enregistrées et accréditées par la HTA (5). De plus, la HTA a annoncé l'application, à partir du 5 juillet 2008, des premières règles relatives à la collecte du sang de cordon. Pour des raisons de sécurité et de traçabilité, ces règles visent à assurer le prélèvement par du personnel qualifié, selon des procédures reconnues et dans des maternités accréditées.

Le don de sang placentaire obéit aux règles générales applicables au don de tout tissu d'origine humaine : il est volontaire, altruiste et gratuit. Du reste, l'article 32 de la loi précitée sanctionne pénalement les transactions commerciales portant sur tout « matériel » humain destiné à une transplantation.

La loi ne se prononce pas non plus sur les receveurs des unités de sang placentaire, mais le code de bonnes pratiques de la HTA relatif au don d'organes, de tissus et de cellules, publié en juillet 2006, sans examiner de façon particulière la question des prélèvements en vue d'une utilisation personnelle, **prévoit que les dons de tissus sont exclusivement altruistes et destinés à un receveur non identifié.**

De son côté, **le Collège royal des obstétriciens et des gynécologues**, dans son avis relatif aux banques de sang de cordon ombilical, révisé en juin 2006, considère que les banques publiques doivent stocker le sang placentaire non seulement pour des dons anonymes, mais aussi en vue de dons dirigés dans les familles à risque. S'agissant des banques privées, il recommande d'encadrer leur activité, mais pas de l'interdire.

b) *La pratique*

Actuellement, il y a **deux banques publiques**, la Banque de sang de cordon du NHS (*National Health Service* : Service national de santé) placée sous

(5) *Auparavant, les banques de sang placentaire étaient accréditées par l'Agence pour les médicaments et les produits de santé (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA).*

l'égide du Service national du sang, et la Banque de sang de cordon de Belfast, qui dépend du Service national de transfusion sanguine d'Irlande du Nord.

La Banque de sang de cordon du NHS, située à Edgware dans le Middlesex, conserve le sang placentaire collecté dans quatre hôpitaux du NHS proches de Londres (*Northwick Park Hospital* à Harrow, *Barnet General Hospital* à Barnet, *Luton and Dunstable Hospital* à Luton et *Watford General Hospital* à Watford). Ces hôpitaux ont été choisis en raison de la mixité de la population concernée, afin de favoriser la collecte de sang placentaire auprès des minorités ethniques (6).

La Banque de sang de cordon d'Irlande du Nord collabore avec le *Mater Hospital Trust* à Belfast.

Actuellement, **la Banque de sang de cordon du NHS conserve plus de 11 000 unités de sang placentaire**. Pour atteindre l'objectif de 20 000 en 2013, le gouvernement a fait part de son projet de la déplacer de Edgware à Filton, près de Bristol, où 2 000 unités supplémentaires seraient traitées chaque année. En 2007, la banque de sang placentaire de Belfast détenait un peu moins de 200 greffons.

Il y a **plusieurs banques privées de sang placentaire**. Elles démarchent les hôpitaux, les cliniques et les particuliers, auxquels elles envoient des kits de prélèvement. Dans son avis précité, de juin 2006, le Collège royal des obstétriciens et des gynécologues recommande aux hôpitaux et cliniques d'adopter un règlement à destination des futurs parents, pour répondre à leur souhait de conserver le sang placentaire de leurs enfants dans des banques privées, ainsi qu'une tarification qui permette de couvrir le coût des actes médicaux pratiqués. La plupart des maternités du NHS ne l'ont pas fait : 20 % d'entre elles environ acceptent de collecter le sang placentaire.

En février 2007, le fondateur du groupe Virgin, Sir Richard Branson, a créé ***Virgin Health Bank*, première banque de sang placentaire à la fois privée et publique**, qui propose de conserver le sang placentaire prélevé en deux échantillons. L'un, correspondant à 20 % du prélèvement, est destiné à un usage personnel, tandis que l'autre, représentant 80 % du prélèvement, est mis gratuitement à la disposition de toute personne ayant besoin d'une greffe de cellules souches.

Au début de l'année 2008, **la fondation Anthony Nolan**, qui est un organisme caritatif à but non lucratif qui œuvre dans la lutte contre les leucémies et qui tient notamment son propre registre de dons de moelle pour des greffes allogéniques, a lancé un programme pilote de collecte et de conservation de sang de cordon, en collaboration avec le *King's College Hospital* du NHS au sud de Londres. Parallèlement, cette fondation a fait construire sur le site de l'université

(6) Un nouvel hôpital devrait participer à cette collecte avant la fin de l'année 2008.

de Nottingham Trent des locaux destinés à accueillir une banque publique de sang placentaire et un laboratoire de recherche. La construction a été réalisée grâce à des fonds publics, tandis que les équipements ont été financés par diverses associations caritatives. En septembre 2008, cette banque publique de sang de cordon gérée par la fondation Anthony Nolan doit ouvrir officiellement ses portes. Elle a pour objectif de stocker 5 000 unités de sang placentaire destinées à des greffes et 7 500 échantillons pour la recherche d'ici cinq ans et de devenir à terme la plus grande banque de sang placentaire du pays.

* *

*

En janvier 2008, un membre de la Chambre des communes, David Burrowes a défendu, pendant les dix minutes allouées par le règlement, sa proposition de loi visant à obliger les médecins à informer les femmes enceintes de l'intérêt du don de sang placentaire et à organiser systématiquement la collecte et la conservation du sang placentaire d'un enfant qui naît dans une famille où il y a un risque de maladie génétique, sauf opposition des parents. Les propositions de loi présentées dans ce cadre sont rarement adoptées. La « règle des dix minutes » est plutôt utilisée pour attirer l'attention sur la nécessité de modifier la loi sur un point donné.

En mai 2008, le gouvernement a entrepris de d'établir le bilan de la collecte, de la conservation et de l'utilisation du sang placentaire au Royaume-Uni, tant dans le secteur public que privé. Il a confié cette mission au groupe européen de recherche et de conseil en politiques publiques *Technopolis*. Cette analyse pourrait servir de base à l'élaboration de nouvelles politiques.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

CANADA

La conservation du sang placentaire est régie par **le règlement du 7 juin 2007 sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation**. Ce texte fixe les normes qui garantissent la sécurité des transplantations, mais ne se prononce pas sur le statut des banques de sang placentaire.

Actuellement, il existe **deux banques publiques – une au Québec et une en Alberta – ainsi qu’une banque mixte et une dizaine de banques privées**.

Depuis juin 2007, **la création d’une banque nationale publique de sang de cordon est à l’étude**.

1) Le statut du sang placentaire

Le sang placentaire est régi par le règlement du 7 juin 2007 sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation, pris en application de l’article 30 de la loi sur les aliments et les drogues, laquelle contient notamment des dispositions relatives aux médicaments.

L’article 2 de ce règlement énonce qu’entrent dans son champ d’application « *les cellules lymphohématopoïétiques provenant [...] du sang de cordon ombilical* » ainsi que « *le sang ombilical utilisé dans la transplantation de cellules lymphohématopoïétiques* ».

Les unités de sang placentaire sont considérées comme des **produits du corps humains destinés à la transplantation**.

2) Les banques de sang placentaire

a) Le statut des banques

Le règlement du 7 juin 2007 sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation vise avant tout à garantir la sécurité des produits du corps humain destinés à la transplantation. **Il ne se prononce pas sur le statut des banques de sang placentaire.**

Celles-ci doivent obtenir auprès du **ministère de la santé** leur enregistrement, qui est valable pendant **au plus deux ans** (« jusqu'au 31 décembre de l'année suivant celle au cours de laquelle le numéro d'enregistrement a été attribué »).

b) La pratique

À ce jour, il existe **deux banques publiques** de sang placentaire : l'*Alberta Cord Blood Bank* et *Héma-Québec*, respectivement situées en Alberta et au Québec. La première fonctionne depuis 1996 et la seconde depuis 2004. Ces banques publiques de sang placentaire ne reçoivent en principe que des unités destinées à des greffes allogéniques.

L'*Alberta Cord Blood Bank* adresse un kit de prélèvement aux futures mères et assure le transport du sang placentaire jusqu'au lieu de stockage. De ce fait, cette banque collecte du sang de cordon dans tout le pays. À la fin de l'année 2006, elle détenait plus de 3 000 unités de sang placentaire. Depuis 2005, compte tenu de ses difficultés financières, elle conserve aussi des greffons destinés à une utilisation personnelle. À la fin de l'année 2006, ces derniers étaient au nombre d'une centaine.

S'agissant d'*Héma-Québec*, le sang de cordon est prélevé dans six hôpitaux partenaires (un septième est prévu à l'automne 2008) situés à Montréal, Laval et Québec. À ce jour, il y a un peu plus de 1 000 unités de sang placentaire en stock.

Par ailleurs, parallèlement à son activité de banque de sang placentaire privée, *Cells for Life*, accréditée par l'*American Association of Blood Banks* et dont le siège social est situé dans l'Ontario, finance à titre philanthropique depuis 2004, un programme de dons, *Victoria Angel Registry of Hope*. Les unités qui y sont stockées sont accessibles à tout demandeur de greffe de cellules souches dans le monde. Compte tenu du coût représenté par le traitement et la conservation d'une unité de sang placentaire, *Cells for Life* n'accepte pas toutes les propositions de don.

Il existe également **une dizaine de banques de sang placentaire privées**. Elles sont surtout situées dans la région de Vancouver et de Toronto. Elles n'assurent la conservation des unités de sang placentaire qu'en vue de

greffes autologues ou de dons familiaux. Deux d'entre elles sont reconnues par l'*American Association of Blood Banks*, et une troisième a entamé des démarches en ce sens.

En **juin 2007**, la Société canadienne du sang (SNS) a procédé à une **consultation sur la création d'une banque nationale publique de sang de cordon** auprès d'un échantillon de personnes représentatives des patients, des chercheurs, des médecins spécialistes de la transplantation et des gestionnaires de banques de sang placentaire. À la suite de la consultation, les ministres de la santé des territoires et provinces ont approuvé le principe de cette création et ont chargé un groupe de travail présidé par la SNS de leur soumettre un plan de financement pour l'année suivante.

LA CONSERVATION DU SANG PLACENTAIRE

ÉTATS-UNIS

Conformément aux **règles édictées par l'Agence de contrôle pharmaceutique et alimentaire** (*Food and Drug Administration* : FDA), **les banques de sang placentaire sont soumises à un régime différent selon qu'elles réalisent le stockage en vue d'une greffe autologue ou allogénique.**

Les règles de la FDA ne comportent pas de dispositions sur le statut de ces établissements. Actuellement, coexistent des banques de sang placentaire publiques, privées et mixtes.

Pour augmenter de 150 000 le nombre d'unités en stock, **la loi de 2005 relative à l'utilisation thérapeutique et à la recherche sur les cellules souches** (*Stem Cell Therapeutic and Research Act 2005*) fait bénéficier les banques de sang placentaire qui concluent un contrat avec l'administration d'un financement public jusqu'en 2010.

1) Le statut du sang placentaire

Selon les règles édictées par la FDA, le sang placentaire fait partie des « *cellules humaines, tissus humains, produits constitués à partir de cellules ou de tissus humains* », qui sont définis comme des éléments consistant en cellules et destinés à la transplantation sur un être humain. Les unités de sang placentaire sont donc considérées comme des **produits du corps humain destinés à être transplantés.**

Comme les autres produits du corps humains destinés à la transplantation, le sang placentaire stocké en vue d'une **greffe allogénique** sur un receveur indéterminé entre dans la catégorie des **produits biologiques.**

2) Les banques de sang placentaire

a) *Le statut des banques*

La FDA ne se prononce pas sur le statut des banques de sang placentaire, mais les soumet à des régimes différents selon que les unités qu'elles stockent sont destinées à une greffe autologue ou non.

Les banques qui conservent des unités de sang placentaire pour des greffes autologues ou pour des greffes allogéniques sur des parents au premier ou au second degré doivent notamment s'inscrire auprès de la FDA, enregistrer la liste des unités qu'elles stockent et se soumettre à des inspections.

Les établissements qui stockent des unités de sang placentaire destinées à des greffes allogéniques sont soumis à un régime plus sévère. Elles doivent notamment :

- obtenir la délivrance par la FDA d'une autorisation d'essai d'un nouveau médicament (*investigational new drug exemption*), dans la mesure où le sang placentaire est considéré comme une source expérimentale de cellules souches hématopoïétiques et le patient comme un sujet de recherche ;

- renouveler chaque année leur demande d'accréditation auprès de la FDA ;

- enregistrer les listes d'unités placentaires qu'elles détiennent dans un délai de cinq jours à compter de leur production.

Si toutes les banques de sang placentaire américaines doivent être enregistrées auprès de la FDA et respecter la réglementation fédérale, certaines choisissent en plus de se faire accréditer par des organismes indépendants comme l'AABB (*American Association of Blood Banks*) ou FACT (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*) qui garantissent le respect de normes de qualité.

b) *La pratique*

Les banques publiques stockent les unités de sang placentaire destinées à des allogreffes, tandis que les banques privées conservent celles qui doivent permettre de réaliser des autogreffes. Depuis peu, certaines banques privées acceptent également le stockage en vue de greffes sur un membre de la famille. Lorsque ce dernier, malade, est en attente d'une greffe de sang placentaire, la collecte et la conservation sont généralement gratuites ou réalisées à peu de frais aussi bien par les banques publiques que privées.

Le rapport de l'Institut de médecine (IOM) intitulé « Établir un programme national de banque de cellules souches hématopoïétiques » et publié en avril 2005 à la demande du Congrès, qui souhaitait rédiger un programme

national de sang placentaire, relève qu'il y avait quarante banques de sang placentaire aux États-Unis en 2004. Parmi les vingt et une banques qui avaient accepté de répondre au questionnaire de l'IOM, huit étaient des banques publiques qui effectuaient la conservation en vue de greffes allogéniques, quatre des banques privées qui envisageaient des autogreffes et des greffes dans le cadre familial, et quatre des banques mixtes où le stockage était réalisé avec deux objectifs (greffes autologues et allogéniques), mais où la partie banque publique était prédominante. **En juin 2007, on estimait à une vingtaine le nombre de banques de sang placentaire publiques et à environ vingt-cinq celui des banques privées.**

Si la collecte du sang placentaire en vue du stockage dans une banque privée s'effectue dans la plupart des hôpitaux, le don de cordon en vue d'une greffe allogénique n'est possible que dans un nombre limité d'hôpitaux. Ceci s'explique par l'importance du coût représenté par la collecte, le traitement et le stockage du sang placentaire pour les banques publiques. Il y en a par exemple neuf en Floride, quarante-huit dans l'Illinois et vingt dans l'État de New York. Toutefois, il existe une banque privée, *Cryobanks International*, qui collecte le sang placentaire sur tout le territoire américain non seulement pour des autogreffes, mais aussi pour des allogreffes.

L'article 2 de **la loi de 2005 relative à l'utilisation thérapeutique et à la recherche sur les cellules souches**, relatif au registre national de sang de cordon, charge le ministre de la santé d'établir un **réseau de banques** de stockage, en concluant avec celles-ci un **contrat** spécifique (7) de dix ans afin de parvenir à stocker **150 000 nouvelles unités** de sang placentaire d'excellente qualité et d'origine ethnique diverse. Ces unités doivent servir à des patients en attente d'une greffe de cellules souches dans le cadre d'un programme mis en place à cet effet.

Le même article prévoit également l'établissement d'un projet triennal permettant aux banques de sang placentaire sous contrat d'affecter 5 % du montant des subventions reçues à la collecte et à la conservation des dons de sang placentaire destinés à bénéficier gratuitement à un parent au premier degré malade.

Les fonds alloués aux banques de sang placentaire du réseau servent à rembourser les coûts de collecte et de conservation, estimés à environ 1 300 dollars par unité stockée (soit un peu plus de 800 €). Ces fonds s'élevaient à 9 859 000 dollars en 2005 (soit environ 6 200 000 €), à 3 957 000 dollars en 2006 (soit environ 2 500 000 €) et à 3 963 000 dollars en 2007 (soit environ

(7) *Ce contrat oblige les banques de sang placentaire à se plier à certaines obligations. Elles doivent notamment veiller au respect du consentement éclairé du donneur, s'efforcer de diversifier l'origine ethnique des donneurs, faire en sorte que les unités stockées puissent être greffées et mettre à la disposition des chercheurs les greffons qui ne peuvent pas être transplantés.*

2 500 000 €). Le financement public est prévu jusqu'en 2010. **Le registre national de sang de cordon** comprenait 45 807 unités de sang placentaire en 2005, 51 693 unités en 2006 et **69 081 unités en 2007**.

Certaines banques publiques de sang placentaire ne font pas partie du réseau, de sorte que les unités qu'elles stockent ne sont pas comptabilisées dans le registre national. C'est le cas notamment du **programme national de sang de cordon du Centre sanguin de New York**, qui est la plus ancienne banque publique de sang placentaire au monde. Créée en 1992, elle stocke actuellement **33 000 unités**.

Dix-sept États ont adopté des législations visant à améliorer l'information des futurs parents sur le don de sang placentaire. Les dispositions prises encouragent – ou obligent – les professionnels de santé à indiquer aux futurs parents qu'ils ont la possibilité de faire un don. Des campagnes d'information sur l'intérêt du prélèvement de sang placentaire et sur les différences entre le stockage en vue d'une greffe allogénique ou autologue sont également organisées. Six États ont adopté des dispositions pour créer des banques de sang placentaire publiques ou pour financer leur développement.

