

Faut-il autoriser le prélèvement aux HUG de sang foetoplacentaire en vue de conservation dans une banque commerciale?

Introduction

Dans un courrier du 19 janvier 2006, le Professeur Olivier Irion a sollicité l'avis du conseil d'éthique clinique concernant une demande d'une entreprise commerciale de prélèvement de sang foetoplacentaire.

Le service d'obstétrique a été sollicité à plusieurs reprises de manière insistante par le directeur de l'entreprise Regenerative Cell Bank SA (RCB) pour effectuer ces prélèvements et il y a également des demandes des parturientes mises au courant de cette possibilité par une promotion active de cette entreprise.

Le professeur Olivier Irion et ses collaborateurs ne sont pas favorables à cette procédure et découragent les parturientes qui la demandent. Néanmoins, dans l'attente de l'avis consultatif, ils ne s'y opposent pas.

Contexte scientifique et situation en Suisse :

Le sang foetoplacentaire prélevé dans le cordon ombilical est une source importante de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques. Elles peuvent être utilisées comme source de cellules souches pour deux types de greffes, les greffes **allogéniques** et les greffes **autologues**.

Greffes allogéniques:

Il s'agit de la greffe de cellules souches hématopoïétiques provenant du sang de cordon à un enfant ou adulte différent de celui chez qui le prélèvement a été effectué. C'est actuellement la situation de loin la plus fréquente et elle concerne principalement les enfants. La greffe allogénique de sang de cordon présente l'avantage d'être aussi efficace qu'une allogreffe de moelle d'un donneur vivant apparenté complètement matchée (0 mismatch HLA) avec 1 ou 2 HLA incompatibilités (sur 6 HLA). Ceci permet d'augmenter de manière très importante les chances de trouver des donneurs pour des gens qui n'ont pas de donneurs dans la famille.

L'indication principale est la leucémie aiguë de l'enfant. De façon exceptionnelle, les hémoglobinopathies (thalassémies), l'anémie aplastique et des maladies congénitales comme certaines immunodéficiences et maladies métaboliques très sévères peuvent également constituer une indication à une greffe de moelle.

Les sources des cellules-souche sont des banques de sang de cordon à but non lucratif, alimentées par le don volontaire de sang de cordon par des parturientes. Il s'agit d'un geste altruiste pour lequel le conseil d'éthique clinique a délivré un avis positif dans un document de 2001 concernant la banque Genevacord.

Les principaux obstacles à ce jour à ce type de greffe sont : un temps de prise de greffe plus long ; un nombre insuffisant d'unités de sang assez grandes pour les adultes et la nécessité d'avoir une plus grande diversité de donneurs pour permettre des meilleures compatibilités HLA.

La greffe de cordon **dirigé** est une situation particulière. Elle survient lorsqu'une famille a un enfant atteint d'une des maladies congénitales citées ci-dessus et attend un autre enfant. A la naissance de cet enfant, le sang du cordon est conservé pour permettre une greffe de moelle pour l'enfant malade.

Greffes autologues:

Il s'agit de la greffe de cellules souches hématopoïétiques provenant du sang de cordon au donneur lui-même. Très peu de greffes autologues de sang foetoplacentaire ont été faites. Ceci concerne quelques enfants qui ont acquis une hémopathie maligne et dont le sang foetoplacentaire avait été congelé et conservé dans une banque de sang de cordon publique.

C'est ce type de greffe qui est visé par la conservation du sang de foetoplacentaire dans une banque commerciale. Dans cette situation, les cellules-souche sont à la disposition exclusive de la personne chez laquelle elles ont été prélevées. Il ne s'agit donc pas d'un don et ce geste n'a pas de dimension altruiste.

Prélèvement

La collection du sang est assez simple à faire que ce soit ex utero (le plus fréquent) ou in utero.

Cela prend 8 à 10 minutes et permet de prendre environ 110ml de sang.

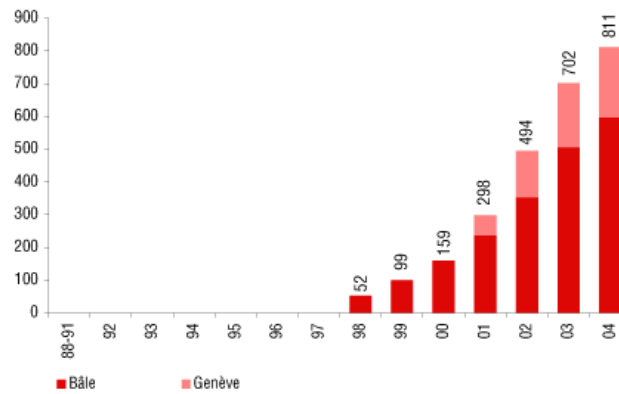
Un consentement doit être obtenu de la mère (cf discussion avis Genevacord 2001).

Ensuite le sang est stocké dans des banques de sang ombilical qui sont soit publiques soit privées.

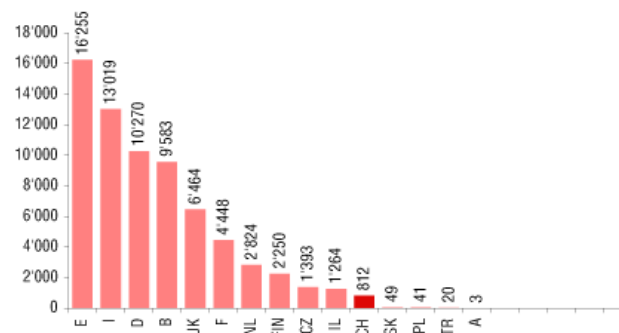


Banques de sang de cordons publiques

Genevacord contient à ce jour 500 prélèvements de sang de cordon congelés. Au total en Suisse il y a autour de 1150 prélèvements congelés..A noter que le prélèvement de sang de cordons pour alimenter ces banques publiques n'est pas encore possible pour les autres cantons, même pour les autres centres universitaires comme le CHUV, pour des raisons logistiques. Cependant le Prof Gratwohl, président de la Fondation Cellules Souches du sang, a annoncé récemment que le don des cellules allait être étendu à d'autres hôpitaux suisses afin d'augmenter le nombre à 4000 unités de sang de cordon dans 5 ans. A noter que la maternité de Genève, seule maternité publique du canton, est un très bon endroit pour le prélèvement, car elle accueille une population très variée assurant ainsi une grande diversité HLA. En revanche, l'accès à la banque publique est ouvert à tout patient en Suisse. D'ailleurs, trois unités de sang foetoplacentaire ont déjà quitté Genève pour être greffées ailleurs. Swisscord fonctionne également en réseau avec les autres banques publiques permettant ainsi que les prélèvements congelés soient à disposition de toutes les banques publiques du monde et réciproquement. En effet, les données des cellules souches de chaque banque publique sont répertoriées dans un registre international qui est partagé avec les données des donneurs de moelle (plus de 240 000 unités de sang de cordon répertoriées : www.bmdw.org). Ceci permet d'offrir un choix énorme d'échantillons, augmentant les chances d'une bonne compatibilité HLA pour chaque patient.



Swiss Bone Marrow Donor Registry (08.2004)



Bone Marrow Donors Worldwide (07.2004)

Depuis 2001, les femmes sont informées à la consultation prénatale par une sage femme et signent un consentement de don et pour les examens nécessaires. Une information écrite (dépliant) est disponible.

Malgré cela, le prélèvement pour des banques publiques est encore peu répandu à Genève si on le rapporte au nombre d'accouchements. Il y a 4500 naissances à GE par an et il y a environ 500 offres par an dont seulement dont 400 peuvent être acceptées (jours fériés où la banque n'est pas ouverte, notamment) et 200 prélèvements peuvent être mis en banque (question de volume et nombre de cellules souches plus exclusion pour des marqueurs infectieux etc.). La capacité maximale est avec les moyens actuels de 300 unités congelées par an. Ces chiffres illustrent qu'il y a encore un gros potentiel d'augmentation des prélèvements pour banques publiques. On ne peut pas dire qu'il y a actuellement une concurrence entre les banques publiques et privées.

Banques de sang foetoplacentaire privées

Il existe environ 30 à 40 entreprises dans le monde, et en tout cas trois entreprises en Suisse. Le droit de pratiquer est délivré par les autorités sanitaires qui s'assurent que les établissements respectent des critères de qualité basés sur les aspects techniques. Le mandat de ces autorités ne s'étend pas à l'examen des enjeux éthiques.

Les banques privées sont des entreprises lucratives: RCB demande une somme forfaitaire de 3800 CHF; les tarifs des autres banques varient mais sont d'environ 1000 – 1500\$ plus 100\$ /an pour le stockage. Ces entreprises stockent le sang ombilical pour des donations soit autologues soit pour un membre de la famille.

La seule indication actuellement reconnue à l'utilisation du sang foetoplacentaire ainsi prélevé est le traitement d'une leucémie aiguë chez un enfant n'ayant pas de donneur apparenté. Il n'y a pas d'obstacle théorique à leur utilisation chez un adulte atteint de

leucémie, mais le nombre de cellules-souche n'est le plus souvent pas suffisant pour permettre la prise de la greffe chez l'adulte. Le risque individuel de développer une leucémie dans l'enfance et donc de bénéficier potentiellement d'un tel prélèvement à la naissance est d'environ 1/20000. Cependant, le traitement de choix de la leucémie de l'enfant est la chimiothérapie seule et c'est seulement si cette dernière échoue que la transplantation devient nécessaire. D'autre part, le mode de transplantation de choix demeure la transplantation allogénique qui permet de bénéficier de l'effet "greffe contre leucémie". De plus, des cellules leucémiques ont été retrouvées dans le sang ombilical d'enfants qui ont présentés des leucémies. Quant aux autres maladies citées plus haut, la plupart sont congénitales et la greffe autologue ne permet pas leur guérison définitive, puisque les cellules-souche sont porteuses du même défaut que les cellules malades.

Ainsi, l'argument promotionnel principal présenté par les firmes qui vivent de la conservation du sang foetoplacentaire à la naissance est l'espoir que les progrès de la médecine permettront à l'avenir de disposer ainsi de "pièces détachées" pour traiter des maladies dégénératives aussi variées que le Parkinson, l'Alzheimer ou l'insuffisance cardiaque. Il n'y a cependant aucune évidence que de tels traitements seront un jour possible et efficace. La publicité est très agressive, jouant sur la corde sensible des parents et sur une interprétation abusive des résultats scientifiques.

Réflexions éthiques

1. La prolifération de banques de sang de cordon à but lucratif pour d'éventuelles transplantations autologues va à l'encontre de la solidarité dans le système de santé

Nous pouvons postuler qu'une expansion de la pratique privée de collecte de sang de cordon induirait un accès inégalitaire aux soins reposant sur du sang foeto-placentaire conservé et irait dans le sens d'une médecine à deux vitesses. De surcroît, la majorité de ces unités de sang ne seront pas utilisées entraînant donc un gaspillage de « ressources de soins » utilisables pour d'autres personnes. Nous ne pensons pas que nous pouvons cautionner une telle pratique qui va contre le principe de la **solidarité**, un des piliers de notre système de santé, et encore plus essentielle en transplantation. Ce type de pratique cautionné par un hôpital public et universitaire ouvrirait la porte à d'autres dérives selon les évolutions technologiques. De plus poursuivre des fins lucratives en matière de transplantation est contraire à l'éthique.

A l'appui de cette position il y a notamment :

- L'avis du groupe européen d'éthique des sciences et nouvelles technologies auprès de la commission européenne du 16 mars 2004 sur « Les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical » : (p. 23, 2.1) « *Il convient de s'interroger sur la légitimité des banques commerciales de sang de cordon à usage autologue, en ce qu'elles proposent un service qui, à ce jour, ne présente aucune utilité réelle en termes de possibilité thérapeutiques. Ces banques promettent donc plus qu'elles ne peuvent offrir. Leurs activités suscitent de graves critiques sur le plan éthique.* ». (p. 23 2.2) « *Bien que certains membres du Groupe considèrent qu'il y a lieu d'interdire les activités de ce type de banques, la majorité estime qu'il faudrait les décourager (...)* ».
- L'avis de la société suisse de gynécologie et obstétrique (avis d'expert no 10 en mai 2002) « ...il n'y a, à l'heure actuelle, aucune justification à recommander la conservation de cellules souches de cordon dans le but d'effectuer des transfusions autologues....l'utilité véritable du « Private Banking reste à démontrer..... »
- L'avis du "Swisstransplant working group blood and marrow transplantation (STABMT)"

De plus, le choix mutuellement exclusif de déposer le sang du cordon ombilical soit dans une banque privée, soit dans une banque publique présente les parents avec un dilemme. En effet, la situation idéale serait celle dans laquelle tous les parents accepteraient de stocker le sang du cordon de leur enfant dans une banque publique. Ceci servirait aussi bien l'intérêt collectif que l'intérêt particulier, puisque le fait de disposer d'une grande variété d'échantillons augmente la chance de chacun de pouvoir trouver des cellules-souche hématopoïétiques compatibles en cas de besoin. En effet, le traitement le mieux établi dans le cas, heureusement rare, de leucémie, est la greffe allogénique (utilisation de cellules-souche compatibles mais ne provenant pas de l'enfant lui-même). Mais pour que chacun soit incité à faire ce choix, il faut une certitude raisonnable que tous les parents vont faire de même. Sans cette assurance, le choix le plus logique demeure le choix « égoïste », qui seul garantit au parent donneur que son enfant pourra bénéficier de cellules-souche en cas de besoin.

Ainsi, la contrainte exercée par l'obligation de contribuer à la banque publique est justifiée par le fait que c'est l'option qui, au bout du compte, est dans le meilleur intérêt de l'individu. Cette contrainte à l'altruisme réciproque peut en fait répondre fait à ce que les personnes auraient elles-mêmes choisi.

Cet argument ne tiendrait pas si l'efficacité de la transplantation autologue de cellules-souche était démontrée. Néanmoins, dans ce cas, d'autres avantages militeraient là encore pour la favorisation du don altruiste. Ce sont en particulier la gratuité, la garantie de permanence offerte par une banque non soumise aux aléas commerciaux, et la possibilité de pouvoir bénéficier du sang de cordon de son propre enfant en cas de besoin, hors le cas peu probable que celui-ci ait déjà été donné à un autre enfant.

2. La collecte de cellules souches pour une éventuelle utilisation autologue ne représente aucun avantage par rapport à la collecte pour une banque publique

En effet, sur le plan de l'efficacité médicale, il n'est pas prouvé, sauf dans de très rares cas qui peuvent être identifiés que l'allocation de cellules autologues plutôt que d'autres soit plus efficace. Dans ces très rares cas, le prélèvement autogène (dirigé) pourrait être conseillé et pris en charge par les structures publiques. En effet, des parents ayant consenti au prélèvement du sang fœtoplacentaire de leur enfant dans un geste altruiste pourront y avoir accès au cas où leur propre enfant développerait une maladie qui nécessiterait une greffe de cellules-souche.

3, La collecte de cellules souches pour une utilisation à des fins de médecine régénérative, cardiovasculaire ou neurologique ne repose pas sur des données scientifiques mais sur des hypothèses élaborées à partir d'expériences scientifiques très préliminaires.

A l'appui de cette position il y a:

- L'avis du groupe européen d'éthique des sciences et nouvelles technologies auprès de la commission européenne du 16 mars 2004 sur « Les aspects éthiques des banques de sang de cordon ombilical » : (p. 8, 1.7) « *La possibilité d'utiliser les propres cellules souches de sang de cordon d'un individu à des fins de médecine régénératrice est actuellement purement hypothétique* ».

La probabilité d'avoir besoin d'une transplantation autologue est de moins de 1/20 000 et la publicité est axée sur des chiffres souvent plus hauts en confondant les sujets à haut risque et bas risque. Cette publicité joue sur la peur des parents de ne pas donner à leurs enfants toutes les chances possibles en préservant quelque chose qui pourrait sauver leurs vies. Elle utilise des mots très forts en jouant sur l'espoir de traiter des maladies plus communes comme la maladie de Parkinson, le diabète, le cancer, les maladies cardiaques et tout

récemment des problèmes de cartilages ou tendineux. Personne n'a une seconde chance de prélever son sang du cordon ombilical et c'est sur cette opportunité unique que la publicité s'appuie. Les prélèvements faits par des couples célèbres comme le couple héritier d'Espagne ou parmi les footballeurs anglais sont même médiatisés par la presse « people ». En plus de la totale incertitude sur les traitements futurs par des cellules du sang ombilical, il y a une incertitude liée à la nature privée de l'entreprise. Comment garantir qu'un service payé d'avance puisse être assuré sur une longue durée dans une entreprise commerciale qui se développe de manière non contrôlée ? Que va-t-il arriver aux cellules si ces entreprises font faillite ? Quelle transparence financière y-a-t-il dans ces entreprises dont le but lucratif ne peut être ignoré ?

De plus, le développement non structuré de ces entreprises ne permet pas d'avoir actuellement les garanties nécessaires de sécurité qui nous paraissent indispensables sur le long terme.

Nous pensons donc qu'en 2006 il n'y a pas suffisamment de preuves scientifiques pour justifier cette pratique et que les banques commerciales n'offrent pas de garanties suffisantes.

4. Refuser les banques commerciales ne signifie pas refuser la collaboration avec le secteur privé

Les partisans des banques commerciales disent que le secteur privé est nécessaire pour faire progresser les technologies de prélèvements, de stockage et la recherche dans ce domaine. Il est un fait que, contrairement au secteur public qui manque de moyens pour développer des banques publiques avec comme conséquence un nombre insuffisant de banques publiques, le secteur privé peut générer des fonds via des start-up, des brevets, etc..... Toute l'évolution de la médecine actuelle montre que cette collaboration est faisable avec des partenariats multiples. Néanmoins, toutes les collaborations entre les secteurs publics et privés reposent sur des règles élaborées en commun qui respectent les impératifs de chacun. Ce n'est actuellement pas le cas des banques commerciales.

Une expansion des prélèvements de sang de cordon à la lumière des progrès scientifiques est possible dans les prochaines années. Il est donc possible que l'apport du secteur privé soit nécessaire pour développer les banques de sang de cordons, mais cela ne peut se concevoir que dans le cadre de collaborations formelles. On peut tout à fait imaginer dans le futur une solution mixte sur le modèle des banques de sang permettant aux entreprises privées de travailler en réseau avec le secteur public, sous une autorité de surveillance garantissant la qualité des aspects techniques, financiers et éthiques.

5. Politique de santé publique versus volontés individuelles

Une institution hospitalière publique doit pouvoir offrir les prestations qu'elle estime indispensable pour la communauté, mais elle ne peut pas fournir toutes les prestations disponibles sur le marché de la santé. Elle a donc le droit de ne pas offrir des prestations qu'elle ne juge pas indispensables ou pour lesquelles elle offre des alternatives. Nous estimons que ceci est le cas pour la collecte des cellules souches.

Les partisans des banques privées de sang de cordon peuvent argumenter que la prestation demandée est minime puisqu'il s'agirait de prélever le sang du cordon ombilical et le donner à l'entreprise en charge du stockage des cellules ce qui correspond à un travail d'une quinzaine de minutes pour une infirmière sans préjudice pour la patiente ou le bébé.

Nous ne pensons pas que cet argument soit suffisant pour accepter de faire cette prestation. En effet, en tant qu'établissement public nous avons le devoir de maintenir une politique d'égalité entre les patients qui ont une assurance commune et ceux qui disposent d'assurances complémentaires. Si ces derniers, qui ont le choix de l'établissement, tiennent

à traiter avec une banque de sang privée, ils peuvent s'adresser à d'autres institutions privées du canton qui pourraient faire le prélèvement.

6. L'hôpital universitaire est une référence scientifique et morale pour la communauté

D'autre part, un établissement public universitaire se doit d'avoir une ligne de conduite et d'être une **référence** pour les autres établissements publics ou privés. L'adoption d'une nouvelle pratique par un hôpital universitaire est souvent citée par les entreprises commerciales comme un argument de promotion important. C'est le cas, par exemple, de l'adoption d'un nouveau type de pacemaker ou l'ajout d'un nouveau médicament à la liste des médicaments des HUG. **Ainsi, accepter de fournir cette prestation aux parturientes qui ont établi un contrat avec une de ces entreprises commerciales revient à cautionner cette pratique, à la fois sur le plan moral et scientifique.**

Sur cette base, il nous semble légitime de refuser de fournir cette prestation et donc de ne pas donner la possibilité de faire ces prélèvements destinés à des banques privées dans notre établissement.

7. Il est très important d'informer les futurs parents sur les banques publiques de sang foetoplacentaire en Suisse.

Il convient que les institutions publiques informent à ce sujet afin de faire contrepoint aux démarches proactives des firmes à but lucratif. En effet, les banques commerciales multiplient leurs démarches et entreprennent le marché privé. Il y a déjà des gynécologues en ville qui proposent les services des banques commerciales. Un article récent dans la revue hebdomadaire de la Migros (Construire) fait naïvement une publicité gratuite à une banque commerciale basée au Tessin, lui donnant une étiquette de pionnier scientifique.

Cette démarche doit être faite précocement au cours de la grossesse, afin de ne pas mettre les futurs parents devant une fin de non recevoir dans l'urgence ou les soignants devant une demande impossible à réaliser.

Les aspects scientifiques discutés dans les points 1 et 2 devraient être communiqués aux futurs parents par les professionnels de la santé. Ceci permettra de les mettre en garde contre l'inutilité d'un geste soi-disant à visée médicale. L'alternative du don à une banque de sang publique doit leur être proposée en leur expliquant que ceci permettra aussi de fournir à leur enfant des cellules souches de même qualité si celui-ci en avait besoin (comme la transfusion sanguine, par exemple). Il faut aborder aussi les quelques rares cas où une préservation du sang de cordon en vue d'une future utilisation autologue se justifie et indiquer la marche à suivre pour réaliser cela dans le cadre des institutions à but non lucratifs. Il faut articuler des chiffres, des statistiques (ex. : nombre de dons en Suisse et nombre d'interventions médicales qui reposent sur ces stocks de dons, nombre de cas requérant l'usage de cellules souches autologues) afin de rassurer sur la capacité suffisante des banques publiques.

Les patients doivent également être informés que l'hôpital n'est pas lié aux cliniques privés et dans le contexte d'une grossesse à risque, ils peuvent être amenés à faire le choix entre une clinique privée qui accepterait une banque privée et un hôpital public qui offre une plus grande sécurité en cas de problèmes durant l'accouchement.

Si l'institution décide de ne pas fournir cette prestation, il faut le dire tôt aux futurs parents afin de leur permettre de trouver une alternative si nos arguments ne peuvent pas les convaincre. Il faut expliquer que les hôpitaux publics ne peuvent pas répondre à toutes les demandes de prestation. Il faut faire comprendre les dérives possibles si l'on ne prend pas de recul face aux démarchages des « Regenerative cell bank » et autres entreprises commerciales dans leur structure actuelle.

Recommandations du Conseil d'éthique clinique des HUG:

A l'unanimité de ses membres, le conseil d'éthique clinique recommande:

- de ne pas accepter de faire de prélèvements de sang de cordon pour des banques commerciales telles qu'elles se présentent actuellement. Ce faisant, le CEC réaffirme que la **solidarité** est une valeur fondamentale dans notre système de santé et conseille aux HUG de **refuser d'apporter une caution à une pratique scientifiquement non fondée** qui abuse de la crédulité des parents.
- de **promouvoir l'information sur la banque de sang foetoplacentaire publique** à tous les futurs parents et à tous les gynécologues, car la banque publique respecte le principe de solidarité et ne prive pas les parents de la possibilité d'accéder au sang du cordon de leur enfant s'il s'avérait nécessaire.
- de diffuser cette décision parmi les gynécologues afin qu'ils puissent informer leurs patientes et qu'elles puissent rechercher une alternative à la maternité si elles ne désirent pas changer d'avis.
- de suivre attentivement l'évolution de la recherche dans ce domaine afin de pouvoir réévaluer la situation dans les années à venir.

Pour les membres du conseil d'éthique clinique

Pr Arnaud PERRIER
Président

Références

Kurtzberg J, Lyerly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest* 2005;115:2592-7.

Kurtzberg J, Cairo MS, Fraser JK, Baxter-Lowe L, Cohen G, Carter SL, et al. Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. *Transfusion* 2005;45:842-55.

Avis du groupe européen d'éthique N 19, 16 mars 2004.

Fisk NM, Roberts IA, Markwald R, Mironov V. Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified? *PLoS Med* 2005;2:e44.