

#### Thèmes

Prélèvements et greffes d'organes, de tissus et de cellules  
Assistance médicale à la procréation  
Recherche sur l'embryon et les cellules souches :

#### Experts

Pr Bernard KLEIN, PhD

Director of the Institute of Research in Biotherapy  
Director of INSERM unit 847  
CHU Montpellier

Dr John DE VOS, MD, PhD

Maître de conférence - Praticien Hospitalier  
Hématologie biologique  
CHU Montpellier

Pr Hervé DECHAUD, MD, PhD

Responsable clinique du Département de Médecine et Biologie de la  
Reproduction  
INSERM U637  
CHU Montpellier

Pr Samir HAMAMAH, MDB, PhD

Professeur en Médecine et Biologie de la Reproduction  
Chef d'Unité AMP-DPI  
Directeur de CECOS de Montpellier  
Directeur de l'équipe INSERM U847 "Développement embryonnaire précoce  
et cellules souches embryonnaires"  
CHU Montpellier

Pr Olivier JONQUET, MD, PhD

Chef de service de réanimation médicale  
Laboratoire des Sciences Humaines et Sociales de la Faculté de Médecine  
de Montpellier  
CHU Montpellier

#### Public

200 personnes "grand public". Montpellier et agglomération

Pr Samir HAMAMAH, Pr Hervé DECHAUD

Les deux réunions organisées par le CHRU de Montpellier le lundi 20 et le mercredi 22 avril 2009 sur les états généraux de la bioéthique ont permis à une cinquantaine de personnes d'y participer. Les débats qui ont pour ambition de permettre l'expression la plus large possible des opinions et convictions n'étaient pas facile compte tenue de faible nombre des participants à ces deux réunions.

Après un bref rappel des praticiens du CHRU, les principales questions débattues ont été la recherche sur l'embryon, le don de gamètes, la gestation pour autrui, le DPI, le diagnostic prénatal, les cellules souches embryonnaires et la médecine prédictive. L'embryologie, la reproduction humaine et l'assistance médicale à la procréation (FIV, ICSI, insémination, congélation..) étaient au cœur des discussions que suscite la révision de la loi de bioéthique.

Concernant la recherche sur l'embryon, certains participants demandent de maintenir le moratoire en vigueur et d'autres au contraire souhaitent que la recherche sur l'embryon et les cellules souches soit autorisée! La polémique fut vive quand on évoque le statut de l'embryon et les tests génétiques (test de paternité, analyses génétiques du fœtus, tests génétiques de prédisposition pour le cancer..).

Là encore les sujets divisent. Du côté des réticents, il y a ceux qui s'opposent purement et simplement à une remise en question de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et ceux qui pointent des risques de dérives (l'instrumentalisation de l'embryon humain, la commercialisation des gamètes, le tourisme procréatif). Comment répondre au désir d'enfant des couples frappés par une infertilité d'origine utérine alors que les autres causes d'infertilité trouvent des solutions grâce à l'AMP fut la question sur la mère porteuse relatée par plusieurs participants.

Gestation pour autrui (GPA) :

La GPA est destinée aux femmes ayant une impossibilité de porter une grossesse (hystérectomie, malformation) tout en gardant ses propres gamètes: stérilités liées à l'absence d'utérus.

Elle implique la demande à une femme de porter cette grossesse (issue des gamètes des deux membres du couple demandeur): pas de contribution génétique; mise à disposition de son utérus. Puis de confier l'enfant à la naissance au couple demandeur: mère génétique ou sociale si don d'ovocytes.

Il faut distinguer :

La « procréation pour autrui » où la femme qui porte la grossesse donne aussi son ovule, donc son patrimoine génétique (génitrice et gestatrice).

Si l'ovule provient d'une tierce donneuse, alors on parle de GPA.

La question centrale de la GPA est : une femme peut-elle disposer de sa capacité gestationnelle – et de l'enfant qui en est la conséquence – en faveur d'une autre?

Pour ébaucher des réponses à cette question, il est abordé plusieurs thématiques, de l'histoire au cadre juridique actuel en passant par une multitude de questions éthiques et sociales. Sur le plan historique, la maternité pour autrui est vieille comme le monde. Elle a, depuis longtemps, manifesté l'entraide féminine dans le combat de la stérilité :

- Sarah à Abraham: « ... va donc vers mon esclave; peut-être, par elle, aurai-je un enfant » Genèse, XVI, 1-2.
- Rachel à Jacob: « ... voici ma servante Bilha, va vers elle, qu'elle enfante sur mes genoux et ainsi par elle, j'aurai moi aussi des enfants » Genèse, XXX, 1-3.
- De même, Léa avec sa servante Zilpa. Genèse, XXX, 10.

D'un point de vue quantitatif, la GPA concernerait environ 300 à 400 couples par an dans notre pays. Elle entraîne actuellement un tourisme procréatif.

Sur un plan social, elle soulève le problème de la filiation maternelle.

En France, la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain interdit explicitement la gestation pour autrui. Qui pourraient être les gestatrices :

- Parentes, amies, femmes « recrutées »
- Doivent avoir eu des enfants
- Aimer être enceintes
- Ne présenter aucun problème médical, social ou psychologique
- Ne pas être dans le besoin

Sur le plan humain, les questions sont nombreuses :

- Exploitation des femmes ?
- Instrumentalisation des femmes?

- Protection de l'enfant à venir?
- Enfant: statut de marchandise?
- Risque des dérives commerciales?

Sur le plan éthique, la GPA reprend des thèmes similaires :

- Instrumentalisation du corps des femmes
- Commercialisation du corps des femmes
- Exploitation du corps des femmes
- Favorise le marché des enfants

Sur le plan juridique, l'admission de la gestation pour autrui ne peut être souhaitable que dans le respect de l'intérêt et des droits de chacun en respectant les principes suivant:

- Indisponibilité du corps humain
- Ne peut ni vendu ni cédé, même gratuit
- Indisponibilité de la filiation juridique

Un certain nombre d'arguments pourraient être plutôt favorables à la GPA:

- Le don de gamètes pèse plus lourd d'un point de vue psychologique que le fait d'avoir été porté par une autre femme
- Aucun élément ne laisse à penser que la gestation pour autrui pour convenance personnelle soit une réalité
- L'enfant porté par un utérus tiers n'en est pas moins leur véritable enfant génétique
- Concordance entre l'identité légale et l'identité génétique, ce qui évite les souffrances et les difficultés techniques liées au secret des origines.

Dr John DE VOS

Une introduction a rappelé les enjeux considérables de la thérapie cellulaire et des cellules souches dans la médecine du futur, dans un domaine en pleine émergence, la médecine régénératrice. La médecine régénératrice consiste à utiliser des cellules saines comme médicament pour régénérer un organe dont les cellules ont été détruites. C'est un enjeu médical considérable. En effet, dans de nombreuses situations cliniques telles que la maladie de Parkinson et autres pathologies neuro-dégénératives, l'infarctus du myocarde, le diabète insulino-dépendant, etc. les médicaments ne peuvent avoir, au mieux, qu'une action symptomatique. Cependant, l'injection dans l'organe lésé de cellules fonctionnelles, permettra d'envisager une correction définitive de la pathologie. Le débat porte aujourd'hui sur le choix de la population cellulaire à injecter en fonction de l'organe atteint. Les cellules souches pluripotentes (ES), qui sont des cellules indifférenciées capables à la fois d'autorenouvellement et de différenciation vers tous les types cellulaires humains, apparaissent comme une source cellulaire très prometteuse pour la thérapie cellulaire. D'autres cellules souches aux potentialités thérapeutiques similaires ont été obtenues à partir des tissus de patients adultes et ouvrent des perspectives totalement nouvelles.

Les débats sur ces thématiques ont été centrés sur la recherche sur l'embryon humain : peut-on procéder à une recherche qui détruit un embryon humain ? Il a été rappelé qu'une telle recherche est aujourd'hui autorisée provisoirement par la loi et est encadrée très strictement, et ne peut-être effectuée que sur des embryons obtenus dans le cadre de la fécondation in vitro et pour lesquels il n'y a plus de projet parental et sont donc de toute manière voués à la destruction. Une autre question a été de comprendre l'impact que la médecine régénératrice pourra avoir sur la représentation du vieillissement et de la mort dans la société, dans la mesure où cette nouvelle médecine, lorsque ses potentialités seront pleinement accessibles, permettra de corriger les stigmates de la vieillesse au fur et à mesure qu'il apparaîtront. Si c'est une question généralisable aux progrès de la médecine, la médecine régénératrice, par ses domaines d'applications dans des pathologies aujourd'hui incurables, va cristalliser cette problématique.

Pr Bernard Klein

Sang de cordon. Don anonyme, don dirigé, et/ou collection à des fins personnelles ?

Le sang placentaire, prélevé à la naissance, contient plusieurs types cellulaires d'un grand intérêt thérapeutique :

- des cellules souches capables de générer l'ensemble des cellules du sang : globules rouges, plaquettes, leucocytes, appelées cellules souches hématopoïétiques
- des cellules de défense de l'organisme (système immunitaire)
- des cellules souches capables de générer différents tissus/organes : cellules du pancréas par exemple.

L'intérêt du sang de cordon (USP de unité de sang placentaire) a été démontré pour la première fois en 1989 lors d'une greffe d'un enfant atteint de maladie génétique. Puis deux avancées majeures, partant d'une démarche clinique pragmatique et originale, ont révolutionné l'utilisation des USP, en en faisant en 2009 une priorité nationale pour la constitution de banques de sang de cordon :

1) L'allogreffe avec conditionnement atténué a montré en 2000 qu'il était possible, chez des patients atteints de cancer, de greffer le système hématopoïétique et immunitaire d'un autre individu, proche sur un plan système immunitaire. Cette stratégie utilise l'élimination des cellules de défense de l'organisme du patient par un traitement immunosuppresseur. Ce sont alors les lymphocytes du greffon qui sont le principe actif thérapeutique important : ils détruisent les cellules souches hématopoïétiques du patient permettant aux cellules souches du greffon de coloniser les niches hématopoïétiques tout en éliminant les cellules lymphocytaires du patient résiduelles et surtout, les cellules tumorales résistantes aux traitements conventionnels.

- Les cellules souches hématopoïétiques du greffon colonisent les niches de la moelle osseuse libérées et génèrent l'ensemble des cellules hématopoïétiques et immunitaires nécessaires à la survie du patient à long terme.

- La tumeur est contrôlée par le système immunitaire du greffon, qui est un système immunitaire avec un répertoire complet, alors que celui du patient a été sélectionné au cours de sa vie, en particulier avec une perte du contrôle immunitaire contre le clone tumoral.

L'allogreffe conventionnelle utilise une chimiothérapie intensive pour éliminer les cellules du patient. Ceci entraîne une toxicité et rupture des muqueuses, la circulation dans l'organisme d'antigènes extérieurs qui activent les lymphocytes du greffon en déclenchant une réaction immunitaire du greffon contre le patient grave, pouvant être mortelle. Cette stratégie d'allogreffe est limitée aux patients de moins de 40 ans.

↳ L'avancée majeure de l'allogreffe avec conditionnement atténué a permis de reculer l'âge de l'allogreffe jusqu'à 65 ans avec une toxicité moindre. L'activité d'allogreffe au CHU de Montpellier a augmenté de 363% depuis 2002.

Cependant une limite majeure est de trouver des greffons de donneurs adultes compatibles avec le système immunitaire du patient. Cette recherche de greffon est organisée sur un plan mondial. Cette limite est levée en grande partie par l'utilisation de sang de cordon.

2) Utilisation du sang placentaire en greffe allogénique anti-tumorale.

Le sang placentaire est une source idéale de cellules souches et immunitaires pour les greffes allogéniques en cas de cancer. Cependant, une limite est le petit nombre de

cellules pouvant être collecté ce qui limitait son utilisation aux enfants de moins de 20 kg.

Fin 2004, une équipe Américaine a eu une idée simple : puisqu'un sang de cordon ne permet de greffer un individu adulte, ils ont greffé deux sangs de cordon bien qu'ils n'étaient pas identiques sur un plan immunitaire.

Et cette idée a permis de greffer à long terme le système immunitaire et hématopoïétique d'un des sangs de cordon et de permettre des rémissions complètes. Le principe de fonctionnement n'est pas bien compris en 2009. La greffe de deux sangs de cordon permet au sang de cordon qui survivra d'utiliser l'autre sang comme source de cellules nourricières lui permettant sa greffe, survie et développement.

Cette démonstration a bouleversé depuis 2005 l'utilisation du sang de cordon, qui au CHU de Montpellier, est passé de 0 patient en 2004 à 25 patients en 2008.

- 2) Nos cellules de sang placentaire peuvent-elles être utiles pour nous-mêmes ? Doit-on choisir entre une congélation à des fins personnelles ou un don pour autrui ? Y a-t-il des solutions alternatives ?

C'est une question ouverte qui recouvre une approche éthique, économique, et une vision de l'évolution de la médecine, et dont la réponse est différente d'un pays à l'autre.

Si on développe une approche non dogmatique, l'imagination humaine peut trouver des réponses satisfaisantes à ces problèmes d'apparence contradictoire.

Partons de plusieurs constats :

- le sang placentaire est une source majeure de cellules souches, et si la collecte est organisée et sécurisée, il peut être collecté, congelé et stocké pendant au moins 20 ans – voir plus - de façon sécurisée pour un coût d'environ 2000 €. Gageons que l'évolution économique va permettre de baisser ces coûts de congélation et stockage.
- Nous avons évoqué les cellules souches hématopoïétiques mais nous savons déjà que d'autres cellules souches tissulaires sont présentes dans le sang de cordon, qui pourraient servir à réparer d'autres tissus/organes. Les utilisations peuvent être multiples et inattendues comme le montre récemment l'intérêt des greffes de cellules souches hématopoïétiques et immunitaires pour la greffe de rein.
- ce sang de cordon sera très utile à une tierce personne développant un cancer, et demain, peut être une autre pathologie.
- Cependant, il ne peut être exclu que ces cellules de cordon, collectées à la naissance, puissent être utiles pour traiter le donneur développant une pathologie ultérieurement. Ce principe a été démontré pour une petite fille ayant développé un lymphome agressif à 3 ans et qui a été guérie grâce à la greffe de son sang de cordon qui ne contenait pas de cellules tumorales. Cet exemple pourrait se généraliser.
- Comment concilier une congélation de sang de cordon à des fins de don anonyme mais également à des fins personnelles. La société Anglaise Virgin propose de créer des banques de cordon mutualistes, permettant de congeler 80% du sang de cordon à des fins de don anonyme, 20% à des fins personnelles. Est-ce la réponse ? Les quantités congelées seront-elles suffisantes, combien d'années peuvent être congelées des cellules en gardant leur propriété ? Quelles seront les utilisations de demain des cellules (souches) de sang de cordon au-delà de la greffe allogéniques en cancérologie ?

Toutes ces questions sont ouvertes.

La majorité des pays Anglo-Saxons y répondent en permettant la congélation de sang de cordon à des fins personnelles avec financement par la famille. Nous sommes entourés de pays l'autorisant avec des banques privées : Angleterre, Suisse, Belgique.

La France et d'autres pays n'autorisent pas cette congélation à des fins personnelles.

Ce débat a permis une réflexion sur les mécanismes de raisonnement et d'organisation économique et juridique ayant permis les avancées récentes mentionnées ci-dessus. Les avancées scientifiques et médicales vont très vite, avec des découvertes majeures inattendues. La loi de bioéthique doit protéger le citoyen d'expérimentations douteuses, de dérives mercantilistes, mais sans bloquer les avancées majeures. L'évolution récente, et probablement à venir, de l'utilisation du sang de cordon en est un exemple.