

Sang de cordon ombilical : Counseling, prélèvement et mise en banque

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de travail sur la mise en banque du sang de cordon ombilical, analysée par le comité de pratique clinique – obstétrique, le comité de médecine fœto-maternelle, le comité consultatif de médecine familiale et le comité sur les initiatives en santé des Autochtones, et approuvée par le comité exécutif et le conseil d'administration de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

B. Anthony Armson, MD, Halifax (N.-É.)

David S. Allan, MD, Toronto (Ont.)

Robert F. Casper, MD, Toronto (Ont.)

Tous les collaborateurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectif : Analyser les données probantes actuelles sur le counseling, le prélèvement et la mise en banque, en ce qui a trait au sang de cordon ombilical, et fournir des lignes directrices aux professionnels canadiens de la santé en ce qui concerne la sensibilisation des patientes, le consentement éclairé, les aspects techniques et les options pour la mise en banque de sang de cordon au Canada.

Options : Prélèvement sélectif ou systématique et mise en banque du sang de cordon ombilical, en vue de futures greffes autologues (chez le patient même) ou allogéniques (lien de parenté ou non) de cellules souches visant la prise en charge de troubles malins et bénins chez les enfants et les adultes. Le sang

Mots clés : pregnancy, umbilical cord blood, informed consent, counselling, collection, storage, banking, stem cell transplantation, ethics, public, private, Canada.

de cordon peut être prélevé au moyen de techniques *in utero* ou *ex utero*.

Issues : Counseling, prélèvement et mise en banque en ce qui a trait au sang de cordon ombilical, formation des professionnels de la santé, indications du prélèvement de sang de cordon, risques et avantages à court et à long terme, morbidité maternelle et périnatale, satisfaction parentale et coûts de santé.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans Medline et PubMed à partir de septembre 2013, au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. « fetal blood », « pregnancy », « transplantation », « ethics ») et de mots clés (p. ex. « umbilical cord blood », « banking », « collection », « pregnancy », « transplantation », « ethics », « public », « private ») MeSH appropriés. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux études observationnelles et aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs. Aucune limite n'a été imposée en matière de date, mais les résultats ont été limités aux articles publiés en anglais ou en français. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en septembre 2014. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Avantages, désavantages et coûts : Le sang de cordon ombilical constitue une source facile à obtenir de cellules souches hématopoïétiques, lesquelles sont de plus en plus utilisées, à titre de solution de rechange à la moelle osseuse ou aux cellules souches périphériques, pour la greffe visant la prise en charge de pathologies malignes et bénignes chez les enfants et les adultes. Les désavantages pour la mère ou le nouveau-né sont minimes puisque la priorité est accordée à la sûreté maternelle / néonatale pendant la prise en charge de l'accouchement. Les personnes qui reçoivent une greffe de cellules souches issues de sang de cordon ombilical pourraient en venir à connaître la maladie du greffon contre l'hôte, le transfert d'une infection ou d'anomalies génétiques ou l'échec

J Obstet Gynaecol Can 2015;37(9):S1–S16

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁷⁸.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁷⁸.

du traitement. Le fardeau financier que doivent assumer le système de soins de santé (dans le cas des banques de sang de cordon ombilical publiques) et les familles (pour la mise en banque du sang de cordon ombilical par des entreprises privées) est considérable.

Recommandations

1. Les professionnels de la santé devraient être bien renseignés au sujet du prélèvement et de la conservation du sang de cordon ombilical, ainsi qu'en ce qui concerne les facteurs qui influencent tant le volume et la qualité du sang de cordon ombilical prélevé que la capacité même de prélever une unité de sang de cordon ombilical. (III-A)
2. Les professionnels de la santé qui offrent des soins aux femmes et aux familles qui choisissent d'avoir recours aux services de banques privées de sang de cordon ombilical doivent leur divulguer tout intérêt financier dans de telles banques ou tout conflit d'intérêt potentiel. (III-A)
3. Les femmes enceintes devraient se voir offrir des renseignements objectifs au sujet de leurs options en ce qui concerne la mise en banque du sang de cordon ombilical, y compris au sujet des avantages et des limites des banques publiques et des banques privées. (III-A)
4. Les professionnels de la santé devraient obtenir le consentement de la mère, en ce qui concerne le prélèvement de sang de cordon ombilical, avant le début du travail actif (idéalement, au cours du troisième trimestre), en s'assurant de pouvoir disposer de suffisamment de temps pour répondre aux questions. (III-A)
5. Les professionnels de la santé doivent bénéficier d'une formation en ce qui concerne les interventions standardisées de prélèvement de sang de cordon ombilical (techniques *ex utero* et *in utero*) pour assurer la stérilité et la qualité de l'unité prélevée. (II-2A)
6. Le prélèvement de sang de cordon ombilical devrait avoir pour objectif de maximiser la teneur en cellules progénitrices hématopoïétiques, ce que permet la maximisation du volume de sang prélevé. La décision quant à la mise ou non en banque de l'unité prélevée dépend de mesures particulières de la greffabilité de celle-ci. (II-2A)
7. Le prélèvement du sang de cordon ombilical ne doit pas exercer d'effets indésirables sur la santé de la mère ou du nouveau-né. Il ne devrait également pas nuire au clampage différé du cordon. (III-E)
8. Les professionnels de la santé devraient aviser les femmes enceintes et leur partenaire des avantages du clampage différé du cordon et des effets que celui-ci exerce sur le prélèvement et la mise en banque du sang de cordon ombilical. (II-2A)
9. Les unités de sang de cordon ombilical destinées à des banques publiques ou privées peuvent être utilisées aux fins de la recherche biomédicale lorsqu'elles ne répondent pas aux critères de la mise en banque ou lorsque le consentement à leur mise en banque en vient à être retiré (pour autant que le consentement ait d'abord été obtenu). (II-3B)
10. Les mères pourraient être conviées à faire un don de cellules à des fins de recherche biomédicale. Le consentement éclairé, quant à l'utilisation de sang de cordon ombilical à des fins de recherche, devrait idéalement être obtenu avant le début du travail actif ou la tenue d'une césarienne planifiée, conformément aux lignes directrices établies en matière d'éthique de la recherche. (II-2A)

**Le résumé du présent document a été
publié antérieurement dans :
J Obstet Gynaecol Can 2015;37(9):845–846**

INTRODUCTION

Depuis la première greffe de sang de cordon ombilical en 1988, le sang de cordon est reconnu comme une source de rechange de HSC aux fins de la reconstitution de la moelle osseuse¹. Par comparaison avec la moelle osseuse et les HSC mobilisées dans le sang périphérique, le sang de cordon compte plusieurs avantages aux fins de la greffe, dont sa disponibilité, les risques négligeables qu'il occasionne pour le donneur, des exigences moins strictes en matière d'épreuve de compatibilité dans le système HLA et les risques moindres de maladie du greffon contre l'hôte qui lui sont associés. Parmi les limites qui sont associées au sang de cordon, on trouve le fait qu'une seule USC s'avère insuffisante (quantité et qualité) pour permettre l'obtention d'une prise de greffe chez les adultes, la lenteur des taux de prise de greffe et le transfert potentiel de cellules précancéreuses ou présentant des anomalies génétiques. La mise sur pied de banques de sang de cordon a fait en sorte de faciliter un accès rapide à des USC bien caractérisées issues de centres de greffe de partout dans le monde. À ce jour, plus de 30 000 greffes ont eu recours à du sang de cordon².

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques visant la régénération du sang et du système immunitaire à la suite d'un traitement intensif (radiothérapie, chimiothérapie) demeure une intervention potentiellement salvatrice pour les patients qui présentent des troubles sanguins et immunitaires malins et non malins tels que la leucémie, le lymphome, l'anémie aplasique et les maladies métaboliques héréditaires³. Des progéniteurs hématopoïétiques peuvent être prélevés chez les patients (autologues) ou chez des donneurs HLA-compatibles en santé (allogéniques) qui sont ou non apparentés. Des cellules souches hématopoïétiques peuvent être obtenues au moyen de prélèvements de moelle osseuse, par aphaérese du sang périphérique à la suite d'une stimulation faisant appel à des cytokines ou au moyen de prélèvements de sang de cordon ombilical⁴⁻⁶. Les

professionnels de la santé doivent comprendre que le SCO contient des cellules souches hématopoïétiques qui peuvent être greffées, ainsi que d'autres cellules progénitrices qui jouent un rôle dans la réparation des tissus et la modulation des réactions immunitaires.

La compatibilité immunitaire est déterminée par les gènes HLA et constitue un facteur dominant dans la sélection d'une USC ou d'un donneur allogénique. Bien que les donneurs HLA-identiques qui font partie de la fratrie du patient soient habituellement privilégiés, seule une minorité de patients peuvent compter sur de tels donneurs. Compte tenu du déclin des taux de fécondité au Canada au cours des 50 dernières années, les chances de pouvoir compter sur un donneur HLA-identique faisant partie de la fratrie n'iront qu'en diminuant⁷ et les receveurs de greffe devront se tourner de plus en plus vers des donneurs non apparentés et des donneurs de sang de cordon ombilical. Grâce à un site Web modéré par BMDW² conformément aux normes établies par la WMDA⁸, les recherches de dons peuvent viser plus de 23 millions de donneurs bénévoles inscrits dans 73 registres internationaux issus de 53 pays, ce qui permet l'identification de donneurs non apparentés potentiels qui sont disposés à faire un don de moelle osseuse ou de cellules souches de sang périphérique (dont les donneurs inscrits au Réseau UniVie de la Société canadienne du sang⁹ et au Registre des donneurs de cellules souches d'Hémo-Québec¹⁰). Les registres affiliés à BMDW comptent des unités de sang de cordon ombilical mises en banque issues de plus de 611 000 donneurs (48 banques publiques de sang de cordon opérant dans 33 pays), ce qui élargit encore plus les options, particulièrement pour les patients qui présentent des haplotypes HLA plutôt inhabituels².

Rôle du sang de cordon ombilical

Le sang de cordon ombilical est fortement enrichi en cellules souches hématopoïétiques et confère certains avantages dans le contexte des greffes allogéniques. Les stocks de sang de cordon peuvent rapidement faire l'objet de recherches au moyen d'algorithmes informatiques sophistiqués et coordonnés, conformément aux lignes directrices établies par la WMDA : nous pouvons ainsi avoir facilement accès à des unités de sang issues d'un réseau mondial de banques agréées⁸. La flexibilité accrue que permet l'utilisation de sang de cordon pour ce qui est de la tenue d'épreuves de compatibilité dans le système HLA en constitue un autre des avantages. Bien que le recours à des USC entièrement appariées soit associé à l'obtention d'issues optimales dans le cadre de la greffe de sang de cordon^{11,12}, les disparités en matière de HLA entre le donneur et le receveur sont quand même mieux tolérées dans le cas du sang de cordon que dans celui de la moelle osseuse ou des cellules souches de sang périphérique issues

ABRÉVIATIONS

AABB	<i>American Association of Blood Banks</i>
BMDW	<i>Bone Marrow Donors Worldwide</i>
USC	Unité de sang de cordon
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
FACT	<i>Foundation for Accreditation of Cellular Therapy</i>
HLA	Antigène leucocytaire humain
HSC	Cellules souches hématopoïétiques
SCO	Sang de cordon ombilical
WMDA	<i>World Marrow Donor Association</i>

d'un donneur non apparenté, et ce, puisque les exigences en matière d'épreuve de compatibilité dans le système HLA sont moins strictes en ce qui concerne le SOC et que les risques de maladie du greffon contre l'hôte et d'échec de greffe sont moindres¹³. De surcroît, les bilans auxquels doivent se soumettre les donneurs non apparentés nécessitent la tenue d'un typage HLA de confirmation et d'autres tests de dépistage des maladies transmissibles, ainsi que la détermination de l'état général de la santé du donneur en question. Des défis logistiques pourraient également retarder le prélèvement de cellules auprès de donneurs non apparentés. Cependant, le recours à des donneurs non apparentés offre la possibilité de procéder à de futures injections de leucocytes provenant de ces donneurs ou à la greffe de cellules additionnelles issues de ces derniers pour potentialiser le fonctionnement du greffon, ce que ne permet pas le recours à des USC.

La quantité de cellules souches que contiennent les USC constitue le principal désavantage du recours à une greffe de sang de cordon. Bien que le volume de SCO limite l'utilité de la greffe de sang de cordon en ce qui concerne les receveurs de grande taille (dont la plupart des adultes), ce facteur demeure problématique même dans le cas des greffes pédiatriques. Bien que le sang de cordon soit fortement enrichi en HSC, le caractère limité du volume de SCO qui peut être prélevé (de 100 à 200 ml) fait en sorte que la dose totale de cellules souches pourrait contribuer à une prise de greffe différée et à un risque accru de saignement ou d'infection chez les receveurs^{14,15}. Plusieurs stratégies visant à accélérer la prise d'une greffe de SCO ont fait l'objet de recherches, dont la greffe concomitante de cellules mésenchymateuses du stroma (dans le but d'accélérer l'écotropisme et la prise de greffe), la double greffe de sang de cordon et des méthodes permettant d'amplifier *ex vivo* les HSC avant la greffe^{16,17}. Ces stratégies sont toutefois susceptibles d'occasionner des coûts supplémentaires considérables et leur rôle dans le cadre de la greffe fait encore l'objet de recherches.

Le coût des USC constitue un autre obstacle significatif à l'élargissement du recours au sang de cordon à titre de source de rechange de cellules souches, particulièrement lorsque l'on tient compte des coûts élevés qui sont associés à l'obtention d'USC auprès de banques publiques internationales. Il pourrait être possible d'acquérir des USC domestiques à des prix inférieurs aux prix internationaux habituels (de 25 000 \$ à 40 000 \$ par cordon)¹⁸. Compte tenu de l'austérité qui est maintenant de mise dans le domaine de la santé, des facteurs économiques devront être pris en considération pour que les banques de sang de cordon puissent demeurer viables et pour permettre

aux centres de greffe d'élargir leur utilisation de sang de cordon^{19,20}.

Indications de l'utilisation de sang de cordon provenant d'un membre de la famille

Une récente analyse de données issues du CIBMTR s'est penchée sur le recours aux greffes allogéniques d'unités de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté qui ont été conservées dans une banque familiale privée ou qui sont issues du programme de don dirigé d'une banque publique. Cette approche pourrait s'avérer utile lorsque de la moelle osseuse ou des cellules souches de sang périphérique ne peuvent être facilement prélevées chez un membre de la fratrie (comme dans les cas où le membre de la fratrie en question n'est encore qu'un enfant). Au total, les cas de 244 patients (issus de 73 centres) ont été signalés au CIBMTR entre 2000 et 2012. Dans la plupart des cas, le recours aux greffes visait la prise en charge de la leucémie aiguë (37 %), de la thalassémie ou de la drépanocytose (29 %), de l'anémie de Fanconi (7 %) et de troubles héréditaires affectant les érythrocytes, le système immunitaire ou le métabolisme (18 %). Le registre Eurocord a identifié plus de 500 patients qui ont reçu une greffe de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté entre 1988 et 2010²¹. La plupart des receveurs étaient des enfants et ils étaient tous (sauf dans 29 cas) HLA-identiques. Les patients (et leur famille) qui se déplacent à l'étranger pour subir une greffe de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté pourraient ainsi s'exposer à des risques accrus de complications qui pourraient mettre leur sûreté en péril et donner également lieu à des dépenses personnelles considérables²². En ce qui concerne les greffes, le régime réglementaire de surveillance que l'on constate dans certains territoires de compétence est spectaculairement différent de celui qui est en vigueur au Canada; ainsi, pour assurer la sûreté des patients, cette forme de tourisme médical est fortement déconseillée.

Recommandation

1. Les professionnels de la santé devraient être bien renseignés au sujet du prélèvement et de la conservation du sang de cordon ombilical, ainsi qu'en ce qui concerne les facteurs qui influencent tant le volume et la qualité du sang de cordon ombilical prélevé que la capacité même de prélever une unité de sang de cordon ombilical. (III-A)

BANQUES PUBLIQUES DE SANG DE CORDON

Les banques publiques de sang de cordon sont des établissements qui sont parrainés et financés, à l'échelle nationale ou locale, pour traiter et entreposer les unités de

sang de cordon ombilical qui ont été données. Ces dernières sont alors soumises à un typage HLA et répertoriées dans un registre national ou international : elles peuvent ainsi faire l'objet de recherches (d'une façon qui rappelle le fonctionnement des registres de moelle osseuse) de la part des centres de greffe de partout dans le monde qui doivent repérer un donneur. Lorsqu'elle est conservée dans une banque publique, une USC est alors mise à la disposition de tout patient (pour lequel elle est compatible) qui nécessite une greffe; elle n'est donc pas réservée aux membres de la famille donatrice (rien ne garantit que les donateurs ou les membres de leur famille obtiendront nécessairement accès aux unités de sang qu'ils ont données).

Les banques publiques ne facturent pas directement la famille pour le traitement et l'entreposage des USC données; toutefois, il peut s'avérer extrêmement coûteux de se procurer une USC auprès d'une banque publique étrangère¹⁸. Les coûts élevés associés à l'obtention d'USC internationales ont fait l'objet de nombreux débats et les prix commencent à chuter. Les coûts associés à la mise sur pied et à l'exploitation d'une banque publique nationale sont cependant colossaux et doivent être assumés par le public en général. Bien qu'il puisse être possible de récupérer certains des coûts liés aux banques publiques au moyen de l'imposition de frais aux centres de greffe internationaux, des efforts visant la baisse réciproque des coûts permettraient aux centres de greffe d'obtenir un meilleur accès aux USC.

Facteurs à prendre en considération en ce qui concerne les banques publiques

Au Canada, les banques de sang de cordon tant publiques que familiales doivent respecter les exigences réglementaires de Santé Canada en ce qui concerne les cellules, les tissus et les organes²³. Ces règlements couvrent tous les aspects du recrutement, du prélèvement, du transport, de l'entreposage, de la tenue de tests, de la documentation et, en bout de ligne, de l'octroi d'unités aux centres de greffe. Qui plus est, les banques publiques devraient chercher à obtenir l'agrément qu'offrent des organismes internationaux tels que AABB²⁴ et FACT²⁵ pour maintenir leur pertinence à l'échelle internationale, ce qui s'avère essentiel pour le maintien de leur viabilité économique et pour qu'elles puissent s'assurer d'offrir des produits de qualité et de sûreté optimales. Les banques publiques de sang de cordon constituent l'outil idéal pour répondre aux besoins des patients issus de minorités ethniques et des patients présentant des haplotypes HLA peu courants qui demeurent sous-représentés au sein des registres mondiaux de donateurs non apparentés. La sélection des hôpitaux partenaires devrait donc comprendre une évaluation rigoureuse : 1) de la capacité de la banque à faire

face aux enjeux (comme la diversité ethnique) propres à la population de femmes enceintes; et 2) des facteurs qui pourraient affecter l'accès aux mères et le prélèvement d'USC de grand volume.

Les banques publiques de sang de cordon ont pour objectif de mettre sur pied une sélection consultable d'USC répondant aux critères de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les banques publiques imposent des critères très stricts, en ce qui concerne le volume et les doses totales de cellules nucléées des unités prélevées, dans le but d'accumuler des stocks d'unités de grande qualité dont l'utilisation sera associée à une prise de greffe plus rapide et à des taux acceptables de complications liées à la greffe. Par conséquent, un nombre considérable des USC données aux banques publiques en vient à être rejeté ou à être mis gratuitement à la disposition de projets de recherche.

Les banques publiques de sang de cordon sont conçues pour répondre aux besoins des patients; on ne peut donc raisonnablement pas s'attendre à ce qu'elles puissent donner suite à toutes les offres de dons de cellules de la part des mères. Les pratiques des banques et des hôpitaux partenaires doivent respecter les règlements mis en place par Santé Canada²³, ce qui impose aux protocoles mis en oeuvre par les professionnels de la santé un degré de standardisation et de fiabilité qui dépasse souvent celui qui est imposé aux pratiques normales. La gestion des effets qu'exerce le don de sang de cordon à une banque publique sur les pratiques périnatales habituelles des membres de l'équipe de soins et sur les mères constitue un important facteur à prendre en considération. Les mères doivent être avisées de leurs options, en ce qui concerne le don de sang de cordon à une banque publique, bien avant leur accouchement; de plus, elles devraient idéalement être appelées à offrir leur consentement au prélèvement du sang de cordon avant le début du travail actif ou assez tôt pendant ce dernier pour être raisonnablement en mesure d'offrir un tel consentement. En étroite collaboration avec les professionnels de la santé de la collectivité, de nombreuses banques publiques cherchent d'abord à obtenir le consentement requis pour le prélèvement, pour ensuite passer aux interventions permettant de déterminer l'utilité de l'unité prélevée (en fonction du volume et de la numération totale de cellules nucléées au moment du prélèvement). Ces paramètres ont pour objectif de permettre l'identification des unités qui s'avéreront les plus utiles dans le contexte des interventions de greffe. Plus de 80 % des unités sélectionnées pour une greffe à partir des stocks des banques de sang de cordon contiennent plus de $1,2 \times 10^9$ de cellules nucléées¹⁸; d'ailleurs, les

banques plus solidement implantées regarnissent leurs stocks exclusivement au moyen d'unités contenant plus de $1,5 \times 10^9$ de cellules. Lorsqu'une unité prélevée répond aux critères de dépistage initiaux en matière d'admissibilité, des interventions permettant l'obtention de renseignements plus exhaustifs (anamnèse maternelle, résultats cliniques et tests de laboratoire visant les maladies infectieuses transmissibles) sont mises en œuvre. Cette approche en deux étapes permet de centrer les interventions et les ressources sur les unités les plus susceptibles d'être utilisées par des centres de greffe. L'importance du temps et des ressources requises pour administrer le questionnaire de santé maternelle et mettre en œuvre le dépistage des marqueurs de maladies infectieuses rend nécessaire la participation d'employés n'étant voués qu'aux efforts de mise en banque. Ces employés doivent collaborer avec les professionnels de la santé pour assurer la réussite des efforts de mise en banque et pour faire en sorte que les services offerts aux mères et aux nouveau-nés n'en soient pas affectés. Lorsque les unités prélevées ne satisfont pas aux critères requis (volume ou numération totale de cellules nucléées) pour être mises en banque, elles peuvent être mises à la disposition de la recherche biomédicale par l'intermédiaire de programmes tels que le programme *Sang de cordon pour la recherche* de la Société canadienne du sang. La mise en banque publique de sang de cordon est une opération qui exige de nombreuses ressources; les banques publiques doivent donc conclure des partenariats avec les unités de travail et d'accouchement pour répondre aux besoins et aux attentes des centres de greffe et de leurs patients. Les banques publiques et les hôpitaux procédant aux prélèvements devraient travailler de façon concertée pour être en mesure d'identifier des donneurs compatibles issus de groupes ethniques sous-représentés (plus particulièrement les Premières Nations, les Inuits et les Métis).

BANQUES PRIVÉES DE SANG DE CORDON

Les banques privées (également connues sous le nom de « banques familiales ») de sang de cordon entreposent des unités de sang de cordon ombilical traitées dont l'utilisation est réservée à la famille donatrice. La famille du nouveau-né débourse un montant pour le traitement et l'entreposage de l'USC; la mère se voit alors habituellement octroyer la « garde juridique » de l'USC mise en banque. Ainsi, l'accès à cette dernière est réservé à la famille donatrice, qui pourra l'utiliser au besoin. Certaines banques privées canadiennes de SCO offrent également des programmes de type « besoins médicaux » dans le cadre desquels les familles qui attendent la naissance d'un enfant dont l'un des frères ou

l'une des sœurs nécessite une greffe de moelle osseuse sont exonérées des frais de traitement et d'entreposage du SCO.

Au Canada, les frais exigés par les banques privées sont, en moyenne, d'environ 1 200 \$, ce qui couvre le traitement de l'USC et la première année de cryoconservation. Par la suite, les frais annuels d'entreposage se situent habituellement entre 100 \$ et 130 \$. D'autres formules de paiement sont souvent offertes, dont un plan de 18 ans à coût unique dans certains cas. Il est logique pour les banques d'offrir une durée de conservation de 18 ans, puisque l'enfant duquel le sang de cordon a été prélevé aura atteint l'âge de la majorité à l'échéance du plan et pourra donc alors décider de poursuivre ou non la mise en banque de l'USC.

Facteurs à prendre en considération en ce qui concerne les banques privées

En raison du caractère héréditaire du système HLA, la probabilité de disposer d'un membre de la fratrie entièrement HLA-identique à un autre membre de la fratrie est essentiellement de 25 %; de plus, cette probabilité augmente proportionnellement en fonction du nombre des membres de la fratrie. Par comparaison avec la greffe de sang de cordon provenant d'un donneur non apparenté, l'utilisation d'USC HLA-identiques provenant d'un donneur apparenté pourrait atténuer le risque de maladie du greffon contre l'hôte et améliorer les issues de la greffe, lorsque le nombre de cellules de l'unité entreposée est suffisant et que les tests de dépistage des maladies transmissibles ont donné des résultats satisfaisants.

Grâce aux modalités de typage HLA à haute résolution dont nous disposons maintenant, la maladie du greffon contre l'hôte se manifeste moins fréquemment à la suite de la greffe de cellules souches HLA-identiques de moelle osseuse et de sang périphérique; toutefois, des études ont indiqué que la greffe de sang de cordon menait à une baisse considérable du taux de maladie du greffon contre l'hôte. De surcroît, les premières études Eurocord menées chez des patients atteints de leucémie laissent entendre que, à la suite de greffes de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté, les taux de maladie du greffon contre l'hôte²⁶ pourraient être inférieurs à ceux qui sont associés à la greffe de sang de cordon provenant d'un donneur non apparenté²⁷. De façon semblable, Bizzetto a constaté, dans le cadre d'une comparaison entre la greffe de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté et la greffe de sang de cordon provenant d'un donneur non apparenté pour la prise en charge de maladies non malignes, que le risque de maladie aiguë du greffon contre l'hôte était plus faible dans le cas de la greffe de sang de cordon provenant d'un donneur apparenté et que le taux de survie à trois ans était alors meilleur²⁸.

Puisque les frais associés aux USC ont déjà été payés lorsqu'elles sont entreposées dans des banques privées, le système médical n'a aucun coût à assumer pour les utiliser, exception faite de coûts hospitaliers particuliers. Les coûts associés à l'obtention d'unités publiques peuvent cependant être prohibitifs; toutefois, ces coûts pourraient être réduits ou annulés dans le cas d'une utilisation domestique et ils continueront de baisser au fur et à mesure de l'accroissement des stocks mondiaux.

Les banques privées de sang de cordon ont pour objectif d'assurer la cryoconservation d'USC de qualité qui pourraient être utilisées pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou dans le cadre de futurs traitements de médecine régénératrice. Ainsi, les banques privées n'utilisent habituellement pas les mêmes critères de mise en banque que les banques publiques en matière de volume prélevé et de doses totales de cellules nucléées. Les banques privées répondent aux besoins des familles qui s'inquiètent du fait que le receveur prévu d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait être beaucoup plus petit que le receveur de 60 kg qui est ciblé par les banques publiques. En outre, plusieurs technologies en cours de développement cherchent à amplifier le nombre de cellules souches hématopoïétiques que contient une USC donnée ou à améliorer l'écotropisme des HSC vers la moelle osseuse dans le but d'accélérer la prise de greffe. Bien que ces technologies ne soient pas systématiquement disponibles pour l'instant, la réussite de leur développement permettrait l'utilisation des « petites » unités mises en banque de nos jours dans le traitement de receveurs de plus grandes dimensions à l'avenir.

Par « médecine régénératrice », on entend le processus visant à remplacer ou à réparer les cellules, les tissus ou les organes pour établir ou rétablir leur fonctionnement normal. À l'heure actuelle, les cellules du sang de cordon font l'objet d'études qui cherchent à les utiliser en médecine régénératrice ou pour la prise en charge de troubles n'étant pas associés au sang, dont le diabète de type 1, la réparation cardiovasculaire, les traumatismes cérébraux, l'infirmité motrice cérébrale, l'autisme et la perte auditive. Certaines de ces études se restreignent aux patients qui ont accès à leur propre sang de cordon (autologue), tandis qu'un grand nombre de protocoles de recherche ont signalé avoir utilisé des USC allogéniques²⁹. Les doses « thérapeutiques » de cellules n'ont toujours pas été établies. Ainsi, les banques privées de sang de cordon établissent leurs propres critères d'admissibilité pour ce qui est des USC; par conséquent, elles mettent en banque un pourcentage beaucoup plus important des unités prélevées, par comparaison avec les banques publiques.

On a fait valoir que, dans le cas d'une famille sans antécédents de maladie pouvant être traitée par greffe de moelle osseuse, la probabilité de voir une USC mise en banque être utilisée est très mince. Certains ont estimé que la probabilité de voir une personne contracter, avant l'âge de 21 ans, une maladie pouvant être traitée au moyen de leur sang de cordon mis en banque se situait approximativement entre 0,005 % et 0,04 %¹⁷. Une analyse plus récente de la probabilité de nécessiter une greffe de moelle osseuse a pris en considération les maladies traitables jusqu'à l'âge de 70 ans, soit la limite supérieure pour ce qui est des greffes de cellules souches de sang périphérique ou de moelle osseuse dans certains centres. Il s'agit d'un modèle plus représentatif du concept de « mise en banque familiale »; toutefois, la durée de conservation des unités autologues que permettent les méthodes actuelles de cryoconservation reste encore à déterminer. Selon ce calcul, la probabilité qu'un membre de la famille nécessite une greffe de cellules souches hématopoïétiques se situe à environ 1/400 (et pourrait atteindre jusqu'à 1/200)³⁰.

De futures percées technologiques dans le domaine de la médecine (comme la thérapie génique, la thérapie tissulaire pour la prise en charge de maladies n'étant pas associées au sang et l'expansion cellulaire *ex vivo*) pourraient faire en sorte d'accroître la probabilité d'utilisation (particulièrement autologue) d'une USC mise en banque, ce qui constitue une raison parvenant à convaincre certaines familles de confier le sang de cordon ombilical de leurs enfants à une banque privée. D'un autre côté, le perfectionnement des traitements médicaux visant des maladies graves pourrait atténuer, à l'avenir, la nécessité d'avoir recours à la greffe de cellules souches, ce qui entraînerait une diminution de la probabilité de voir une USC mise en banque être utilisée. Ainsi, il est réellement impossible de prédire exactement la valeur future qui sera attachée aux USC qui sont présentement confiées à des banques familiales. Les banques privées de sang de cordon doivent fournir des renseignements précis et transparents au sujet des frais, de la probabilité d'utilisation de l'USC, des méthodes pour mettre fin à la mise en banque et des autres coûts que doivent assumer les patients et les familles.

Recommandation

2. Les professionnels de la santé qui offrent des soins aux femmes et aux familles qui choisissent d'avoir recours aux services de banques privées de sang de cordon ombilical doivent leur divulguer tout intérêt financier dans de telles banques ou tout conflit d'intérêt potentiel. (III-B)

COORDINATION DES BANQUES PRIVÉES ET PUBLIQUES

Bien que les USC entreposées dans des banques privées ne puissent faire l'objet de recherches de la part des centres de greffe en vue d'une utilisation pour des patients non apparentés, elles peuvent toutefois être utilisées dans le cadre de greffes hématopoïétiques autologues ou de greffes allogéniques pour un autre membre de la famille. Le recours aux greffes d'USC autologues ou d'USC provenant d'un donneur apparenté, bien que peu courant à l'heure actuelle, pourrait en venir à évoluer en réponse aux études qui portent actuellement sur des applications novatrices dans des domaines tels que la thérapie régénératrice. Des lignes directrices et des renseignements transparents quant aux frais, aux chances d'utiliser l'unité, aux méthodes pour mettre fin à la mise en banque et aux autres coûts devraient être mis à la disposition des patients et des familles. Il est difficile de transférer des USC d'une banque privée à une banque publique; les principes directeurs établis par la WMDA soulignent des facteurs tels que la nécessité d'obtenir le consentement du donneur pour une mise en banque publique au moment du prélèvement, la nécessité de répondre aux normes réglementaires et d'agrément qui s'appliquent aux unités confiées à des banques publiques, et la nécessité d'entreposer les unités ne répondant pas aux critères des banques publiques dans un endroit distinct⁸. De surcroît, l'innocuité de la perfusion d'unités autologues mises en banque a été démontrée dans de nombreux contextes, et ce, bien que des différences significatives en matière d'indicateurs de la qualité des USC, par comparaison avec des unités confiées à des banques publiques, aient été signalées dans le cadre d'une récente étude³¹. Une collaboration accrue entre les banques privées et publiques pourrait contribuer à l'amélioration de la qualité de toutes les USC prélevées.

ÉDUCATION DES PARENTS ET DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Malgré l'accumulation de données probantes indiquant les avantages thérapeutiques des cellules souches issues du cordon ombilical et la promotion dans les médias du prélèvement de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation allogénique, d'une utilisation familiale dirigée ou d'une utilisation autologue, des sondages révèlent que la majorité des femmes enceintes (de 70 % à 80 %) ne disposent pas d'assez de connaissances au sujet des cellules souches et de la mise en banque de sang de cordon, et qu'elles souhaitent en apprendre davantage³²⁻³⁶. Bien que la plupart des femmes (de 80 % à 90 %) souhaitent obtenir des renseignements sur la mise en banque du sang

de cordon de la part de leurs professionnels de la santé, des services prénataux d'éducation et de counseling ne sont offerts par ces professionnels qu'à une minorité d'entre elles (de 15 % à 30 %) ^{33,36,37}. Par conséquent, bon nombre de femmes enceintes tirent leur information de documents imprimés, d'Internet ou des médias^{36,37}. Des sondages menés en Europe, aux États-Unis et au Canada laissent entendre que, une fois informées, la majorité des femmes envisageraient de faire don du sang de cordon à des fins thérapeutiques^{32,36,37}. De façon globale, les femmes semblent plus susceptibles de faire un tel don à une banque publique qu'à une banque privée ou mixte^{32,36,37}. Aux États-Unis, près de 80 % des obstétriciens praticiens estiment disposer de la confiance requise pour discuter avec leurs patientes des options quant au sang de cordon; toutefois, moins de 50 % d'entre eux ont indiqué qu'ils disposaient de connaissances suffisantes au sujet du don de sang de cordon pour répondre de façon efficace aux questions de leurs patientes à ce sujet³⁸.

Il n'est donc pas étonnant de constater que les femmes sont souvent mal informées et déroutées en ce qui concerne tant les risques et les avantages du don de sang de cordon ombilical que les avantages et les limites des options quant à la mise en banque du sang de cordon. Le choix des femmes peut être motivé par l'altruisme (elles considèrent alors le don du sang de cordon de leur enfant à une banque publique comme étant un geste de responsabilité civique) ou par des considérations pratiques (elles confient alors le sang de cordon à une banque privée pour que leur enfant ou un membre de la famille immédiate puisse, un jour, potentiellement l'utiliser à des fins thérapeutiques)³⁹. Puisque les médecins et d'autres professionnels de la santé constituent, aux yeux des femmes enceintes, les principales sources de renseignements et de conseils, ils devraient donc bien se renseigner sur les aspects pratiques du prélèvement et de l'entreposage du sang de cordon ombilical, ainsi que sur les avantages et les limites des banques publiques et des banques privées. Les professionnels de la santé qui œuvrent au sein d'établissements périnataux devraient participer activement à l'offre de sessions de sensibilisation à la mise en banque du sang de cordon, à l'élaboration de politiques à l'égard du prélèvement du sang de cordon et à la conception de protocoles de prélèvement dans le but d'améliorer le volume et la qualité du sang de cordon^{33,40,41}. Bien que l'entreposage du sang de cordon aux fins d'une utilisation autologue demeure controversée, les indications thérapeutiques des cellules souches du sang de cordon ombilical et l'utilisation autologue ou familiale dirigée d'USC dans le cadre de greffes connaissent une croissance constante⁴²⁻⁴⁶. Les renseignements sur les avantages et les désavantages du prélèvement et de la mise en banque du

sang de cordon qui sont fournis par les professionnels de la santé doivent être objectifs et précis⁴⁷. Les futurs parents devraient être avisés de la très faible probabilité de voir un nouveau-né présentant un trouble génétique sous-jacent bénéficier d'une greffe autologue de sang de cordon (puisque ce dernier compte alors généralement la même anomalie génétique); ils devraient également être avisés que de nombreuses maladies pourraient ne pas pouvoir être traitées au moyen de greffes de sang de cordon jusqu'à ce que de nouvelles modalités de traitement aient été mises au point⁴². Les parents devraient aussi se voir offrir des renseignements au sujet des maladies infectieuses maternelles, du dépistage génétique et du processus de divulgation des résultats anormaux. Les médecins et les professionnels de la santé devraient fournir des renseignements impartiaux au sujet de la mise en banque publique et privée, et devraient favoriser les dons dirigés pour les membres de la famille immédiate qui sont aux prises avec des maladies particulières pouvant être traitées au moyen de greffes⁴⁸. Les professionnels de la santé ne doivent pas favoriser une ou des banques de sang de cordon particulières et sont tenus de divulguer tout intérêt financier et tout autre conflit d'intérêt⁴².

Les obstétriciens devraient disposer de connaissances suffisantes au sujet des utilisations actuelles du sang de cordon ombilical pour être en mesure de discuter de ce sujet avec leurs patientes et de répondre à la plupart de leurs questions. Il est important qu'ils soient en mesure de discuter avec elles des différences entre les banques publiques et les banques familiales, en plus d'être au fait des options disponibles.

Recommandation

3. Les femmes enceintes devraient se voir offrir des renseignements objectifs au sujet de leurs options en ce qui concerne la mise en banque du sang de cordon ombilical, y compris au sujet des avantages et des limites des banques publiques et des banques privées. (III-A)

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Puisque les nouveau-nés ne sont pas en mesure de consentir au prélèvement, à l'analyse, au don et à l'entreposage de leur sang de cordon, le consentement éclairé de la mère ou du père doit être obtenu et documenté. Le sang de cordon ombilical prélevé à des fins de greffe n'entre pas dans la catégorie des déchets et on s'entend généralement pour affirmer qu'un consentement éclairé s'avère requis pour son prélèvement⁴⁹. Des politiques de consentement prénatal, prétravail et post-prélèvement ont été élaborées

et mises en œuvre, par certaines banques de sang de cordon ombilical et organisations professionnelles, afin de répondre aux priorités interventionnelles et financières des banques publiques et des banques privées de sang de cordon^{43,44}; ces politiques peuvent donc être consultées au moment de l'arrivée de la patiente à l'hôpital aux débuts du travail. On s'entend généralement pour affirmer que le consentement devrait être obtenu avant le début du travail actif et, idéalement, au cours du troisième trimestre de la période prénatale⁵⁰. Une approche progressive envers le consentement au don de sang de cordon a été proposée et avalisée par la *American Academy of Pediatrics*⁵¹. Dans la phase un de cette approche, des renseignements au sujet de la mise en banque du sang de cordon (dont les risques, les avantages et les limites d'une telle pratique) sont offerts aux parents dans le cadre des soins prénataux. L'inscription à titre de donneur auprès de la banque de sang de cordon et de l'établissement périnatal est alors également recommandée. La deuxième phase se déroule lorsque la patiente est admise à l'unité des naissances pour le travail et l'accouchement. Parmi les critères d'admissibilité au prélèvement du sang de cordon, on trouve ce qui suit : absence de travail actif, membranes intactes, grossesse monofœtale à terme, absence d'antécédents de maladie virale, congénitale ou génétique et capacité de la mère à comprendre les facteurs qui entourent le prélèvement du sang de cordon.

L'offre d'une explication de la nécessité de prélever le sang immédiatement à la suite de l'accouchement, la description de la technique de prélèvement et la divulgation des risques possibles de l'intervention suffisent pour assurer l'obtention d'un consentement éclairé. Le consentement post-prélèvement traite du dépistage des maladies génétiques et infectieuses maternelles, de l'accès au dossier de santé et aux résultats des tests de dépistage néonataux, des antécédents médicaux maternels, du traitement et de l'entreposage du sang de cordon, et de l'utilisation potentielle du sang de cordon à des fins thérapeutiques et de recherche. Le droit de la mère de refuser le prélèvement, le traitement ou l'entreposage du sang de cordon à quelque moment que ce soit, sans répercussions, doit faire partie intégrante du processus de consentement. Il est également important que les parents obtiennent la confirmation que les renseignements liés au donneur (le nouveau-né) et à la famille du donneur demeureront confidentiels et qu'ils seront conservés par la banque de sang de cordon, de façon à ce que les parents ou les médecins puissent être avisés de la présence de maladies infectieuses ou génétiques⁴⁹.

Une grande variabilité est constatée en ce qui concerne les processus et les politiques de consentement des territoires

de compétence régionaux et nationaux, des banques de sang de cordon publiques et privées, et des établissements de soins périnataux. La standardisation (en fonction des lignes directrices de l'AABB²⁴ et de la FACT²⁵) du consentement éclairé pour ce qui est du don de sang de cordon ombilical est recommandée. L'analyse et l'approbation, par chacun des établissements concernés, des politiques régissant le don de sang de cordon sont également favorisées⁴⁹. Lorsque le sang de cordon ne répond pas aux critères nécessaires pour une utilisation clinique ou lorsque les donneurs décident de mettre fin à l'entreposage d'une USC, les banques de sang de cordon sont incitées à offrir aux donneurs l'occasion de faire don des USC en question à la recherche (à la suite de l'obtention de leur consentement)⁵².

Recommandation

4. Les professionnels de la santé devraient obtenir le consentement de la mère, en ce qui concerne le prélèvement de sang de cordon ombilical, avant le début du travail actif (idéalement, au cours du troisième trimestre), en s'assurant de pouvoir disposer de suffisamment de temps pour répondre aux questions. (III-A)

PRÉLÈVEMENT DU SANG DE CORDON OMBILICAL

Le sang de cordon ombilical est prélevé à partir de la veine ombilicale avant (*in utero*) ou après (*ex utero*) la délivrance du placenta. Ces deux méthodes comptent des avantages et des désavantages qui leur sont propres⁵³, et sont toutes deux utilisées par les banques publiques canadiennes de sang de cordon; toutefois, la technique *in utero* est privilégiée par la plupart des banques publiques américaines et par les banques de nombreux pays européens, et ce, puisqu'elle peut être mise en œuvre au sein de la salle d'accouchement par le personnel alors présent, qu'elle est facile à apprendre et qu'elle ne nécessite habituellement pas l'utilisation de ressources supplémentaires (matériel et personnel)^{53,54}. Toutes les banques privées font appel aux méthodes de prélèvement *in utero*. Des données probantes issues d'études comparatives laissent entendre que la technique *in utero* permet l'obtention de volumes légèrement accrus de sang de cordon et de numérations totales accrues de cellules nucléées, par comparaison avec la technique *ex utero*⁵⁵⁻⁵⁷.

La méthode standard de prélèvement *in utero* de sang de cordon utilise un système fermé de prélèvement, de façon à réduire les risques d'infection et de contamination par des liquides maternels et fœtaux. Deux pinces sont appliquées au cordon ombilical à environ 3-5 cm de l'ombilic (une dissection transversale est alors pratiquée entre les deux pinces). Une fois le nouveau-né retiré du

champ opératoire, le cordon est préparé (au moyen d'un applicateur de povidone-iodé) en vue de la veinopuncture. L'aiguille de la trousse de prélèvement est par la suite insérée dans la veine ombilicale et l'USC est prélevée par gravité. L'intervention de prélèvement du sang de cordon est d'une durée d'environ 5 à 10 minutes et ne nécessite pas le soutien de personnel supplémentaire^{54,58,59}. Parmi les facteurs dont la capacité à réduire le volume de sang de cordon est connue, on trouve l'hypertension maternelle, le tabagisme, la gestation multiple, l'accouchement préterme, le retard de croissance intra-utérin, la placentation anormale, la césarienne d'urgence, l'accouchement soudain et le transfert maternel^{17,59}. Parmi les facteurs associés à des volumes accrus de sang de cordon et de cellules nucléées, on trouve le poids de naissance, le poids du placenta, l'âge gestationnel, le déclenchement du travail, la prolongation du travail, la césarienne, le clampage précoce du cordon, les premiers nés, l'ethnicité caucasienne et les enfants de sexe féminin⁶⁰. La tenue d'une césarienne en raison d'une souffrance fœtale aiguë semble également entraîner une hausse considérable de la numération totale de cellules nucléées, du nombre de cellules CD34+ et de la formule leucocytaire, sans nuire au volume de sang de cordon, et ne devrait pas empêcher le prélèvement de ce dernier, sauf dans les cas où la sécurité de la mère et du nouveau-né pourrait être mise en péril^{61,62}.

Un certain nombre de manœuvres ont été proposées pour optimiser le volume de sang de cordon. L'utilisation de grosses seringues (de 50 à 60 cm³) et le recours à une technique particulière (remplissage de la seringue au moyen d'une solution saline, éjection de la solution saline, puis prélèvement du sang de cordon au moyen de la seringue) dans le cadre du système fermé de prélèvement ont permis l'obtention d'un volume moyen considérablement plus élevé (150-175 ml), par comparaison avec la technique standard de prélèvement *in utero* par gravité (75-100 ml). Il a également été signalé que le clampage du cordon ombilical dans les 30 secondes suivant l'accouchement et le fait de placer le nouveau-né sur l'abdomen de la mère après l'accouchement permettaient d'accroître le volume récupéré et la numération de cellules CD34+^{63,64}; toutefois, ce clampage précoce empêche l'obtention des avantages associés au clampage différé.

Le prélèvement *ex utero* de sang de cordon est mené (au moyen d'un sac de prélèvement standard) dans une salle distincte par du personnel spécialement formé, dès que possible à la suite de la délivrance du placenta. Le sang de cordon est prélevé par gravité en suspendant le placenta sur une structure spécialement conçue^{54,65}. Bien que cette méthode permette au personnel de l'unité des naissances de se concentrer sur la santé de la mère et de l'enfant, elle nécessite

du personnel formé et des ressources supplémentaires, en plus d'occasionner des coûts additionnels; toutefois, elle permet de réduire la fréquence des non-conformités qui sont associées au prélèvement d'unités par du personnel n'étant pas affilié à la banque. Cette méthode a pour désavantage d'entraîner une possible baisse du volume de sang de cordon et de la numération totale de cellules nucléées. Tout comme dans le cas du prélèvement *in utero*, on compte ce qui suit parmi les facteurs qui sont associés à une hausse du volume prélevé au moyen de la technique *ex utero* : grossesse monofœtale, grossesse post-terme, déclenchement du travail, prolongation du travail, césarienne, cordon de plus de 30 cm de longueur, poids de naissance $\geq 3\,500$ g et poids du placenta > 700 g^{48,54,66}.

Le prélèvement de sang de cordon ombilical pose un certain nombre de problèmes logistiques qui pourraient accroître le fardeau qui est imposé aux unités de naissance achalandées. Le processus de consentement et la paperasse qui lui est associée ajoutent des contraintes de temps et des inconvénients au travail des professionnels de la santé. Les interventions de prélèvement sont menées au cours du troisième stade du travail, soit à une période où la mère et l'enfant nécessitent des soins attentifs et qui est exposée à un risque d'hémorragie postpartum : elles ne doivent pas mettre en péril la santé maternelle et néonatale. Une certaine pression est imposée au personnel de l'unité des naissances pour l'obtention d'un volume adéquat de sang de cordon et pour éviter la contamination bactérienne. L'attention qui est portée au prélèvement du sang de cordon pourrait également affecter les soins à prodiguer à d'autres mères et à d'autres nouveau-nés. Par conséquent, le prélèvement de sang de cordon ombilical ne devrait pas nuire à la prise en charge normale du troisième stade ni compromettre la sécurité de la mère et de l'enfant^{59,67}. Parmi les contre-indications du prélèvement de sang de cordon, on trouve l'accouchement préterme et la présence de complications médicales ou obstétricales maternelles graves (telles que l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'éclampsie ou l'hémorragie massive et l'asphyxie périnatale).

Questions réglementaires et normes de pratique pour ce qui est du prélèvement et du traitement du sang de cordon ombilical

Les banques de sang de cordon doivent respecter des exigences réglementaires strictes et se centrer sur des facteurs supplémentaires pour assurer la qualité optimale des USC qu'elles stockent (celles-ci conservent alors leur pertinence pour les centres de greffe et leurs patients). L'agrément et le respect des normes établies par des organismes de réglementation reconnus à l'échelle nationale et internationale assurent le respect des seuils internationaux de qualité et la standardisation de tous les

aspects du recrutement, de la sélection des donneurs, du prélèvement et du transport, du traitement, de l'analyse, de la congélation, de l'entreposage et de la distribution. L'utilisation des mesures actuelles de la « greffabilité » est également d'une importance cruciale pour rassurer les centres de greffe et leurs patients quant à l'obtention d'une prise de greffe en temps opportun à la suite de la greffe de sang de cordon. Le prélèvement et l'entreposage du SCO doivent respecter la réglementation établie par Santé Canada (dans le cadre de ses lignes directrices sur les cellules, les tissus et les organes²³) pour assurer la qualité des USC en ce qui concerne la teneur en HSC, l'absence d'agents infectieux et le risque de transmission d'une maladie génétique. De surcroît, des lignes directrices internationales ont été établies par la FACT et l'AABB pour ce qui est des facteurs opérationnels associés à la mise en banque du sang de cordon au Canada et de par le monde (par l'intermédiaire de la *International NetCord Foundation*).

Recommandations

5. Les professionnels de la santé doivent bénéficier d'une formation en ce qui concerne les interventions standardisées de prélèvement de sang de cordon ombilical (techniques *ex utero* et *in utero*) pour assurer la stérilité et la qualité de l'unité prélevée. (II-2A)
6. Le prélèvement de sang de cordon ombilical devrait avoir pour objectif de maximiser la teneur en cellules progénitrices hématopoïétiques, ce que permet la maximisation du le volume de sang prélevé. La décision quant à la mise ou non en banque de l'unité prélevée dépend de mesures particulières de la greffabilité de celle-ci. (II-2A)
7. Le prélèvement du sang de cordon ombilical ne doit pas exercer d'effets indésirables sur la santé de la mère ou du nouveau-né. Il ne devrait également pas nuire au clampage différé du cordon. (III-E)
8. Les professionnels de la santé devraient aviser les femmes enceintes et leur partenaire des avantages du clampage différé du cordon et des effets que celui-ci exerce sur le prélèvement et la mise en banque du sang de cordon ombilical. (II-2A)

Chronologie du clampage du cordon ombilical

De plus en plus de données probantes indiquent qu'il s'avère avantageux de différer le clampage du cordon pendant de 1 à 3 minutes chez les nouveau-nés prétermes (< 37 semaines)⁶⁸⁻⁷¹. Des analyses systématiques ont indiqué que, chez les nouveau-nés prétermes, le clampage différé du cordon se traduit en une baisse de la nécessité d'avoir recours à des transfusions, en une meilleure stabilité circulatoire, en une amélioration de la tension artérielle et en une baisse

du risque d'hémorragie intraventriculaire et d'entérocolite nécrosante^{68,71}. De récentes données probantes avancent que, chez les nouveau-nés très prématures et de très faible poids de naissance, la clampage différé du cordon offre une certaine protection contre les déficiences motrices à 7 mois⁷⁰. Compte tenu de ces données probantes, plusieurs organisations professionnelles ont recommandé la mise en œuvre du clampage différé du cordon chez les nouveau-nés prématures, et ce, malgré les préoccupations qu'entretiennent les professionnels de la santé au sujet de la nécessité de procéder à une réanimation immédiate et du risque d'hypothermie⁷². Puisque la mise en banque du sang de cordon ombilical est généralement contre-indiquée chez les nouveau-nés prématures, le clampage différé du cordon au sein de cette population ne devrait exercer aucun effet sur la mise en banque de sang de cordon.

Il a régulièrement été démontré que, chez les nouveau-nés à terme, le clampage différé du cordon améliorerait la transfusion placentaire à la naissance et qu'il entraînerait une hausse de l'hématocrite, des réserves de fer et des taux d'hémoglobine et de ferritine jusqu'à 6 mois^{70,73,74}. Bien que les données probantes dominantes laissent également entendre que le clampage différé du cordon favorise l'obtention de réserves accrues de fer à plus long terme⁷⁰, cette pratique n'a pas affecté le statut quant au fer ni le développement neurologique à 12 mois dans le cadre d'un récent essai comparatif randomisé mené en Suède auprès de nouveau-nés à terme en santé⁷⁵. Des préoccupations ont été soulevées à l'égard du risque accru de devoir procéder à une photothérapie (en raison d'un ictère postnatal et d'une polycythémie) qui est associé au clampage différé du cordon⁷⁴. L'OMS recommande de différer le clampage du cordon de 1 à 3 minutes chez les nouveau-nés à terme, particulièrement au sein des populations où l'anémie ferriprive est endémique et dans les situations où le dépistage et la prise en charge de l'ictère néonatal sont possibles⁷⁶. La SOGC recommande de mettre en balance le risque d'ictère néonatal avec les avantages physiologiques que confèrent des taux accrus d'hémoglobine et de fer⁷¹, tandis que l'ACOG en vient à la conclusion que nous ne disposons pas de données suffisantes pour soutenir ou réfuter le clampage différé du cordon chez les nouveau-nés à terme⁷². Compte tenu des données probantes disponibles, le clampage différé du cordon chez les nouveau-nés à terme en santé semble être bénéfique, pour autant que l'on dispose des ressources nécessaires pour assurer la prise en charge de l'ictère au moyen d'une photothérapie⁷⁰.

Chez les nouveau-nés prématures (< 37 semaines de gestation), le prélèvement du sang de cordon est généralement contre-

indiqué. Le clampage précoce du cordon dans les 30 secondes de l'accouchement est associé à l'obtention de résultats optimaux (volume et numération de cellules progénitrices) dans le cadre du prélèvement du sang de cordon, tandis que le fait de différer le clampage du cordon pendant de 1 à 3 minutes entraîne une baisse du volume de sang de cordon pouvant être prélevé. Bien que le prélèvement de sang de cordon ne soit pas contre-indiqué à la suite du clampage différé du cordon, les parents devraient être avisés que cette pratique pourrait nuire au prélèvement d'une quantité suffisante de sang de cordon pour la mise en banque.

RECHERCHE ET FUTURES UTILISATIONS POTENTIELLES DU SANG DE CORDON OMBILICAL

De plus en plus de chercheurs s'intéressent à l'utilisation de sang de cordon pour des indications novatrices dans le cadre de la thérapie régénératrice ou à des fins de modulation immunitaire. Une récente analyse systématique a identifié un faible nombre d'études publiées qui se sont penchées sur environ 300 patients²⁹. La réparation de troubles neurologiques (dont l'infirmité motrice cérébrale) constitue le domaine émergent le plus couramment cité dans le cadre de ces études. Une étude de grande envergure portant sur l'utilisation de sang de cordon ombilical dans le traitement de l'infirmité motrice cérébrale est toujours en cours⁷⁷. Parmi les autres maladies dont le traitement pourrait faire appel à la greffe de sang de cordon, on trouve le diabète de type I et les troubles hépatiques. Certaines études se sont penchées sur l'utilisation de cellules mésenchymateuses du stroma issues (par expansion) du sang de cordon ombilical. L'efficacité des cellules issues du sang de cordon dans le cadre de ces indications novatrices n'a pas encore été clairement établie, car la plupart des études ne sont pas comparatives, ne portent que sur quelques sujets et sont seulement de nature « démonstration du principe ». De surcroît, les stratégies visant à mettre en culture des cellules issues du sang de cordon pourraient compliquer les efforts de mise en banque et donner lieu à de nouveaux défis en matière de réglementation. La question est maintenant de savoir si les banques publiques élaboreront des méthodes permettant d'identifier les unités de sang de cordon ombilical se prêtant le mieux à des applications dans le domaine de la thérapie régénératrice ou de la modulation immunitaire, ou si de plus en plus de banques publiques en viendront à élaborer des méthodes pour l'entreposage des HSC ou d'autres types de cellules issues (par expansion) du sang du cordon. Le SCO constitue une riche source de cellules progénitrices qui comptent une vaste gamme de fonctions biologiques et un formidable potentiel pour ce qui est de la mise au point de thérapies cellulaires novatrices.

Recommandations

9. Les unités de sang de cordon ombilical destinées à des banques publiques ou privées peuvent être utilisées aux fins de la recherche biomédicale lorsqu'elles ne répondent pas aux critères de la mise en banque ou lorsque le consentement à leur mise en banque en vient à être retiré (pour autant que le consentement ait d'abord été obtenu). (II-3B)
10. Les mères pourraient être conviées à faire un don de cellules à des fins de recherche biomédicale. Le consentement éclairé, quant à l'utilisation de sang de cordon ombilical à des fins de recherche, devrait idéalement être obtenu avant le début du travail actif ou la tenue d'une césarienne planifiée, conformément aux lignes directrices établies en matière d'éthique de la recherche. (II-2A).

MISE EN BANQUE DU SANG DE CORDON AU CANADA

Les efforts actuellement mis en œuvre en ce qui concerne l'entreposage de sang de cordon dans des banques publiques font appel à des pratiques de pointe, le but étant d'accroître l'apport du Canada. Bien que des banques publiques exercent leurs activités depuis plusieurs années dans certaines régions du pays (*Alberta Cord Blood Bank*, banque de sang de cordon d'Héma-Québec et *Victoria Angel Registry of Hope*), la mise sur pied de la banque publique nationale de sang de cordon ombilical par la Société canadienne du sang ne remonte qu'à 2013. La mise sur pied d'une banque publique en mesure d'entreposer de nombreuses USC de grande qualité issues d'un échantillon représentatif des différents types HLA et de la diversité ethnique du pays devrait s'avérer bénéfique, tant pour les patients canadiens que pour ceux de l'étranger. Une telle banque augmenterait les chances de trouver une USC convenablement appariée pour les patients nécessitant une greffe de cellules hématopoïétiques qui ne disposent pas d'un membre de la fratrie HLA-identique ou d'un donneur non apparenté. Récemment, certaines banques publiques (comme Héma-Québec) ont mis sur pied un programme dans le cadre duquel l'USC du frère ou de la sœur d'un enfant atteint d'un trouble nécessitant une greffe de moelle osseuse peut être entreposée pendant jusqu'à deux ans, aux fins d'une utilisation réservée à l'enfant en question. L'arrivée des banques privées sur le marché canadien précède celle des banques publiques; elles permettent l'entreposage d'USC destinées à des greffes pour les membres de la famille du donneur et peut-être même à des greffes autologues. Toutefois, les indications

des greffes autologues font toujours l'objet de débats et de telles interventions ne sont pas menées régulièrement.

État de la mise en banque publique de sang de cordon au Canada en 2015

La banque publique nationale de sang de cordon ombilical de la Société canadienne du sang prélève et entrepose des USC depuis le 30 septembre 2013, répondant ainsi à un besoin exprimé à l'échelle nationale en la matière. Le site initial de cette banque se trouve à Ottawa. Un deuxième site a vu le jour à Edmonton en juillet 2014 et d'autres sites, à Vancouver et à Brampton, ont commencé à contribuer à la banque en janvier 2015. Cette banque entend entreposer plus de 10 000 unités de grande qualité d'ici 2018; ces unités auront une forte teneur en cellules et compteront une importante greffabilité, elles pourront faire l'objet de recherches internationales par l'intermédiaire de BMDW et elles reflèteront la diversité ethnique du Canada (y compris les Premières Nations, les Inuits et les Métis, dont les membres ne sont que peu représentés en ce qui concerne les USC). Héma-Québec dispose d'une banque publique qui a été agréée par la FACT et qui compte plus de 9 000 unités mises en banque depuis le début de ses opérations en 2004. Ces unités peuvent faire l'objet de recherches par l'intermédiaire de BMDW; la banque a d'ailleurs fourni du sang de cordon à plus de 100 patients canadiens et internationaux. Les prélèvements s'effectuent dans des hôpitaux situés à Montréal et à Laval. Le *Victoria Angel of Hope Registry* est la troisième banque publique canadienne de sang de cordon; elle est affiliée à la banque familiale *Cells for Life* de Toronto et continue de recruter de futures mères. Elle s'est récemment inscrite à BMDW et offre ses quelques centaines d'USC à l'échelle internationale.

RÉSUMÉ

La banque publique nationale de sang de cordon ombilical a été mise sur pied en 2013 par la Société canadienne du sang; ses activités se dérouleront à partir d'un certain nombre de sites canadiens et se centreront sur la mise en banque d'USC issues d'un échantillon représentatif des différents types HLA et de la diversité ethnique du pays. Les activités des banques publiques de sang de cordon (Héma-Québec et *Victoria Angel of Hope Registry*) continuent de croître. Les principaux centres urbains du Canada comptent des banques privées de sang de cordon, ce qui permet le prélèvement et l'entreposage d'USC destinées à des greffes familiales d'un océan à l'autre.

Les professionnels de la santé devraient être au courant des recommandations actuelles en ce qui concerne l'éducation, le counseling, l'obtention d'un consentement éclairé et le prélèvement / entreposage du sang de cordon ombilical. Les renseignements au sujet des options en matière de

mise en banque du sang de cordon au Canada devraient être présentés de façon exhaustive et objective.

RÉFÉRENCES

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174–8.
2. Bone Marrow Donors Worldwide. Leiden (NL): Bone Marrow Donors Worldwide, 2015. Disponible : <http://www.bmdw.org>. Consulté le 20 janvier 2015.
3. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Curr Opin Hematol* 2013;20:485–93.
4. Cohen Y, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation—how, when and for whom? *Blood Rev* 2004;18:167–79.
5. Martin PL, Carter SL, Kernan NA. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:184–94.
6. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al.; Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276–85.
7. Allan DS, Takach S, Smith S, Goldman M. Impact of declining fertility rates on donor options in blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1634–7.
8. World Marrow Donor Association. Leiden (NL): Bone Marrow Donors Worldwide, 2015. Disponible : <http://www.wmda.info>. Consulté le 27 mai 2015.
9. Société canadienne du sang. Réseau UniVie. Ottawa (ON): Société canadienne du sang; 2015. Disponible : https://www.blood.ca/en/stem-cells?utm_source=onematch&utm_medium=redirect&utm_campaign=onematch. Consulté le 24 septembre 2014.
10. Héma-Québec. Saint-Laurent (QC): Héma-Québec; 2015. Disponible : <http://www.hema-quebec.qc.ca>. Consulté le 27 mai 2015.
11. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115:1843–9.
12. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611–8.
13. Caillat-Zucman S, Le Deist F, Haddad E, Gannagé M, Dal Cortivo L, Jabado N, et al. Impact of HLA matching on outcome of hematopoietic stem cell transplantation in children with inherited diseases: a single-center comparative analysis of genoidentical, haploidentical or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1089–95.
14. Jaime-Perez JC, Monreal-Robles, Rodriguez-Romo LN, Herrera-Garza JL. Evaluation of volume and total nucleated cell count as cord blood selection parameters. *Am J Clin Path* 2011;136:721–6.
15. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004;32:397–407.
16. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118:282–8.
17. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, McAfee S, Dey BR, Attar E, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:82–9.
18. Bart T, Boo M, Balabanova S, Fischer Y, Nicoloso G, Foeken L, et al. Impact of selection of cord blood units from the United States and Swiss registries on the cost of banking operations. *Transf Med Hemother* 2013;40:14–20.
19. Broxmeyer HE, Farag S. Background and future considerations for human cord blood hematopoietic cell transplantation, including economic concerns. *Stem Cells Dev* 2013;22(Suppl 1):103–10.
20. Brown N, Machin L, McLeod D. Immunitary bioeconomy: the economisation of life in the international cord blood market. *Soc Sci Med* 2011;72:1115–22.
21. Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Baudoux E, Boo M, Kurtzberg J, et al. Family-directed umbilical cord blood banking. *Haematologica* 2011;96:1700–7.
22. Hyun I. Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 2013;12:505–7.
23. Santé Canada. Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation. Adoptée avec des révisions mineures 08/26/2013. Ottawa (ON): Santé Canada; 2013. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/reg-init/cell/cto_gd_ld-fra.php. Consulté le 24 septembre 2014.
24. American Association of Blood Banks. Standards for hematopoietic progenitor cell services. Bethesda (MD): AABB; 2015. Disponible : <http://www.aabb.org/Search/Pages/results.aspx?k=Standards%20for%20hematopoietic%20progenitor%20cell%20services>. Consulté le 14 septembre 2015.
25. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). Omaha (NE): FACT; 2015. Disponible : <http://www.factwebsite.org>. Consulté le 27 mai 2015.
26. Eapen M. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947–54.
27. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;7;337:373–81.
28. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for heredity bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011;96:134–41.
29. Iafolla MAJ, Tay J, Allan DS. Transplantation of umbilical cord blood-derived cells for novel indications in regenerative or immunomodulatory therapy: a scoping review of clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:20–5.
30. Nietfeld JJ, Harris DT. Cost-effectiveness of private umbilical cord blood banking. *Obstet Gynecol* 2010;115:1090.
31. Sun J, Allison J, McLaughlin C, Sledge L, Waters-Pick B, Wease S, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion* 2010;50:1980–7.
32. Fernandez CV, Gordon K, Van den Hof M, Taweel S, Baylis F. Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells. *CMAJ* 2003;168:695–8.
33. Perlow JH. Patients' knowledge of umbilical cord blood banking. *J Reprod Med* 2006;51:642–8.
34. Kharaboyan L, Knoppers BM, Avard D, Nisker J. Understanding umbilical cord blood banking: what women need to know before deciding. *Womens Health Issues* 2007;17:277–80.

35. Fox NS, Stevens C, Ciobotariu R, Rubinstein P, McCullough LB, Chervenak FA. Umbilical cord blood collection: do patients really understand? *J Perinat Med.* 2007;35:314–21.
36. Katz G, Mills A, Garcia J, Hooper K, McGuckin C, Platz A, et al. Banking cord blood stem cells: attitude and knowledge of pregnant women in five European countries. *Transfusion* 2011;51:578–86.
37. Dinç H, Sahin NH. Pregnant women's knowledge and attitudes about stem cells and cord blood banking. *Int Nurs Rev* 2009;56:250–6.
38. Walker T, Steckler D, Spellman S, Haven D, Welte K, Boo M. Awareness and acceptance of public cord blood banking among practicing obstetricians in the United States. *Transfusion* 2012;52:787–93.
39. Porter M, Kerridge IH, Jordens CF. "Good mothering" or "good citizenship"? *J Bioeth Inq* 2012;9:41–7.
40. Herlihy MM, Delpapa EH. Obstetricians and their role in cord blood banking: promoting a public model. *Obstet Gynecol* 2013;121:851–5.
41. Smith FO, Thomson BG. Umbilical cord blood collection, banking, and transplantation: current status and issues relevant to perinatal caregivers. *Birth* 2000;27:127–35.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice; Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 399. Umbilical cord blood banking. *Obstet Gynecol* 2008;111:475–7.
43. Lubin BH, Shearer WT. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; American Academy of Pediatrics Section on Allergy/Immunology. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 2007;119:165–70.
44. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Umbilical Cord Blood Banking Scientific Impact Paper No. 2. Revised June 2006. London (GB): RCOG; 2006. Disponible : https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_2.pdf. Consulté le 27 mai 2015.
45. New Zealand College of Midwives. Consensus statement: umbilical cord blood banking. Ratified at the NZCOM Annual General Meeting on August 14, 2013. Christchurch (NZ): New Zealand College of Midwives; 2013. Disponible : <http://www.midwife.org.nz/quality-practice/nzcom-consensus-statements>. Consulté le 27 mai 2015.
46. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement C-Obs 18. Umbilical cord blood banking. Endorsed: February 2003; Current: May 2013; Review March 2016. Victoria (AU): The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. Disponible : <https://www.ranzog.edu.au/college-statements-guidelines.html#obstetrics>. Consulté le 27 mai 2015.
47. Perlow JH. Umbilical cord blood banking options and the prenatal patient: an obstetrician's perspective. *Stem Cell Rev* 2006;2:127–32.
48. Moise KJ Jr. Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol* 2005;106:1393–407.
49. Sugarman J, Kurtzberg J, Box TL, Horner RD. Optimization of informed consent for umbilical cord blood banking. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1642–6.
50. Broder SM, Ponsaran RS, Goldenberg AJ. US public cord blood banking practices: recruitment, donation, and the timing of consent. *Transfusion* 2013;53:679–87.
51. Vawter DE, Rogers-Chrysler G, Clay M, Pittelko L, Therikelsen D, Kim D, et al. A phased consent policy for cord blood donation. *Transfusion* 2002;42:1268–74.
52. Petrini C, Farisco M. Informed consent for cord blood donation. A theoretical and empirical study. *Blood Transfus* 2011;9:292–300.
53. Selves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L, et al. Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:269–73.
54. Skoric D, Balint B, Petakov M, Sindjic M, Rodic P. Collection strategies and cryopreservation of umbilical cord blood. *Transfus Med* 2007;17:107–13.
55. Omori A, Manabe M, Kudo K, Tanaka K, Takahashi K, Kashiwakura I. Influence of obstetric factors on the yield of mononuclear cells, CD34+ cell count and volume of placental/umbilical cord blood. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:52–7.
56. Mancinelli F, Tamburini A, Spagnoli A, Malerba C, Suppo G, Lasorella R, et al. Optimizing umbilical cord blood collection: impact of obstetric factors versus quality of cord blood units. *Transplant Proc* 2006;38:1174–6.
57. Surbek DV, Schönfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W. Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:311–2.
58. Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AL, Tsoi WC. Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, haematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulations and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:133–8.
59. Armson BA; comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Mise en banque du sang de cordon ombilical : Implications pour les fournisseurs de soins périnataux. Directive clinique de la SOGC, n° 156, mars 2005. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:263–90.
60. Jones J, Stevens CE, Rubinstein P, Robertazzi RR, Kerr A, Cabbad MF. Obstetric predictors of placental/umbilical cord blood volume for transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:503–9.
61. Surbek DV, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Hahn S, et al. Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:218–21.
62. Sparrow RL, Cauchi JA, Ramadi LT, Waugh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. *Transfusion* 2002;42:210–5.
63. Manegold G, Meyer-Monard S, Tichelli A, Pauli D, Holzgreve W, Troeger C. Cesarean section due to fetal distress increases the number of stem cells in umbilical cord blood. *Transfusion* 2008;48:871–6.
64. Picardi A, Tamburini A, Caravita T, De Angelis C, Ballatore G, Spagnoli A, et al. Diagnosis of acute foetal distress does not preclude banking of umbilical cord blood units. *Transfus Med* 2006;16:349–54.
65. Harris DT. Collection, processing, and banking of umbilical cord blood stem cells for clinical use in transplantation and regenerative medicine. *Lab Med* 2008;39:173–8.
66. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley NR, et al. In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion* 2002;42:1261–7.
67. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood.* 2013;122:491–8.
68. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003248.
69. Mercer JS, Vohr BR, Erickson-Owens DA, Padbury JF, Oh W. Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping. *J Perinatol* 2010;30:11–6, 22.
70. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004074.
71. Garofalo M, Abenheim HA. Early versus delayed cord clamping in term and preterm births: a review. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:525–31.

72. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice, Committee Opinion No. 543. Timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2012;12:1522–6.
73. Grisaru D, Deutsch V, Pick M, Fait G, Lessing JB, Dollberg S, et al. Placing the newborn on the maternal abdomen after delivery increases the volume and CD34 cell content in the umbilical cord blood collected: an old maneuver with new applications. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1240–3.
74. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA* 2007;297:1241–52.
75. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effects of delayed cord clamping on iron status and neurodevelopment at age 12 months: a randomised trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:547–54.
76. Organisation mondiale de la santé. Clamage du cordon pour la prévention de l'anémie ferriprive chez les nourrissons : moment optimal. Geneva (CH): Organisation mondiale de la santé; 2015. Disponible : http://www.who.int/elena/titles/cord_clamping/fr. Consulté le 27 mai 2015.
77. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. NCT00593242, NCT01072370, NCT01147653, NCT01193660, NCT01506258, NCT01528436, NCT01601158, NCT01649648. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2015. Disponible : <http://www.clinicaltrials.gov>. Consulté le 27 mai 2015.
78. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W, Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, *CMAJ* 2003;169:207–8.