

Mise en banque du sang de cordon ombilical : Implications pour les fournisseurs de soins périnataux

La présente directive clinique a été examinée par le comité de médecine fœto-maternelle et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

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

COMITÉ DE MÉDECINE FœTO-MATERNELLE

Joan Crane (présidente), MD, FRCSC, St. John's (T.-N.-L.)

Monica Brunner, MD, membre débutante, Vancouver (C.-B.)

Marie-France Delisle, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Dan Farine, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Lisa Keenan-Lindsay, inf. aut., Toronto (Ont.)

Valérie Morin, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Carol Ellison Schneider, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

Résumé

Objectif : Évaluer les risques et les avantages de la mise en banque du sang de cordon ombilical en vue d'une future greffe de cellules souches, ainsi qu'offrir aux fournisseurs de soins périnataux canadiens des lignes directrices au sujet des implications de cette option thérapeutique potentielle sur les plans interventionnel, éthique et du counseling.

Options : Prélèvement sélectif ou systématique et conservation 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 hématopoïétiques visant la prise en charge de troubles malins et bénins chez les enfants et les adultes.

Issues : Morbidité maternelle et périnatale, indications de la greffe de sang de cordon ombilical, risques et avantages à court et à long terme de la greffe de sang de cordon ombilical, fardeau du prélèvement du sang de cordon ombilical en ce qui concerne les

Mots clés : Umbilical cord blood, hematopoietic stem cells, blood banks, transplantation, donor, recipient

fournisseurs de soins périnataux, satisfaction parentale et coûts de santé.

Preuves : Des recherches ont été menées dans MEDLINE et PubMed en vue d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre janvier 1970 et octobre 2003, portant sur le prélèvement, la mise en banque et la greffe de sang de cordon ombilical. Une recherche a été menée dans la *Cochrane Library* et nous avons consulté les opinions de comité du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, de la *American Academy of Pediatrics* et du *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

Valeurs : Les preuves recueillies ont été analysées et évaluées par le comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), et les recommandations ont été formulées à l'aide des lignes directrices sur l'évaluation des résultats conçues par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

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. La greffe de sang de cordon ombilical offre une excellente source de cellules souches hématopoïétiques comptant plusieurs avantages, dont une grande disponibilité, une baisse des risques d'infections virales transmissibles et de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), et ce, tant dans les greffes de cellules souches *human leukocyte antigen* (HLA)-identiques que HLA-non identiques, ainsi qu'un prélèvement facile n'entraînant que peu de risques pour la mère et le nouveau-né. Parmi les limites potentielles de la greffe de sang de cordon ombilical, on trouve le fait de ne disposer que d'une dose insuffisante de cellules souches pour traiter efficacement des enfants plus âgés et des adultes, un taux moindre de prise de greffe, ainsi que la possibilité d'un transfert de cellules souches hématopoïétiques présentant des anomalies génétiques. Bien que la méthode optimale pour le prélèvement du sang de cordon ombilical n'ait pas encore été clairement établie, les données actuellement disponibles semblent favoriser le prélèvement avant la délivrance du placenta. De nombreuses questions éthiques restent sans réponse quant à la mise en banque du sang de cordon ombilical, particulièrement en ce qui concerne la croissance rapide d'un réseau de banques privées (à but lucratif) de sang de cordon ombilical, lesquelles offrent la conservation à long terme de ce dernier en vue de futures greffes autologues ou allogéniques apparentées. Le

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent 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.

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

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins périnataux devraient bénéficier de renseignements, fondés sur des résultats scientifiques valables, sur le potentiel clinique prometteur des cellules souches hématopoïétiques du sang de cordon ombilical, ainsi que sur les indications actuelles quant à leur prélèvement, à leur conservation et à leur utilisation. (II-3B)
2. Le prélèvement de sang de cordon ombilical devrait être envisagé, pour le traitement d'un membre de la fratrie ou d'un parent nécessitant une greffe de cellules souches, lorsque celui-ci ou celle-ci ne peut bénéficier d'un don HLA-identique de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques provenant d'un donneur apparenté (membre de la fratrie ou parent) aux fins de la greffe. (II-2B)
3. Le recours au sang de cordon ombilical devrait être envisagé lorsque la greffe allogénique constitue le traitement privilégié pour un enfant qui ne dispose pas d'un membre de la fratrie HLA-identique ni d'un donneur de moelle osseuse adulte, non apparenté et présentant une bonne compatibilité. (II-2B)
4. Le recours au sang de cordon ombilical devrait être envisagé pour les greffes allogéniques chez des adolescents et de jeunes adultes, présentant des tumeurs malignes hématologiques, qui ne disposent pas d'un donneur de moelle osseuse convenable et qui nécessitent une greffe de toute urgence. (II-3B)
5. Le don altruiste de sang de cordon ombilical, aux fins d'une mise en banque publique et de greffes allogéniques subséquentes, devrait être favorisé lorsque les femmes enceintes, les fournisseurs de soins périnataux et/ou les établissements obstétricaux envisagent la mise en banque du sang de cordon ombilical à leur disposition. (II-2B)
6. Le prélèvement et la conservation à long terme de sang de cordon ombilical aux fins d'un don autologue ne sont pas recommandés, et ce, en raison des indications limitées d'un tel don et du manque de preuves scientifiques soutenant cette pratique. (III-D)
7. Le personnel de l'unité de naissance devrait bénéficier d'une formation quant aux interventions normalisées de prélèvement de sang de cordon ombilical qui optimisent le volume de ce dernier et qui entraînent une diminution du taux de rejet attribuable à des problèmes d'étiquetage, à une contamination bactérienne et à la coagulation. (II-3B)
8. La sûreté de la prise en charge de l'accouchement ne devrait jamais être compromise en vue de faciliter le prélèvement du sang de cordon ombilical. Des manœuvres visant l'optimisation du volume de l'unité de sang de cordon ombilical, telles que le clampage précoce du cordon ombilical, peuvent être employées à la discrétion de l'équipe de soins périnataux, pour autant que la sûreté de la mère et du nouveau-né conserve son statut de priorité absolue. (III-A)
9. Le prélèvement du sang de cordon ombilical devrait être effectué après la naissance de l'enfant, mais avant la délivrance du placenta, et ce, en ayant recours à un système fermé de prélèvement et à un processus qui minimise les risques de contamination (bactéries et fluides maternels) (reportez-vous aux Figures 1a–1c). (I-B)
10. Les banques publiques et privées de sang de cordon ombilical devraient se conformer rigoureusement à des politiques et à des procédés normalisés en matière de greffe, d'exécution de tests de sûreté, de typage HLA, de cryoconservation et de conservation à long terme des unités de sang de cordon ombilical, et ce, en vue d'assurer la sûreté des receveurs, d'éliminer le risque de propager des maladies transmissibles et d'ainsi maximiser l'efficacité de la greffe de cellules souches issues de sang de cordon ombilical. (II-1A)
11. Le Canada devrait mettre en œuvre des mesures d'autorisation, de réglementation et d'agrément visant les banques et les centres de prélèvement de sang de cordon ombilical. (III-B)
12. Le caractère équitable et non coercitif des activités de recrutement de donneurs de sang de cordon ombilical devrait être assuré. Parmi les critères permettant d'assurer un processus de recrutement équitable, on trouve : (a) le maintien de stocks adéquats pour répondre aux besoins en greffons de la population; (b) la répartition équitable des obligations et des avantages du prélèvement de sang de cordon ombilical; (c) l'échelonnement optimal du recrutement; (d) le fait de disposer d'un personnel bénéficiant d'une formation appropriée; et (e) le recours à un message de recrutement précis. (III-A)
13. Un consentement éclairé visant le prélèvement et la mise en banque du sang de cordon ombilical devrait être obtenu dans le cadre des soins prénatals, avant le début du travail, et être suivi d'une confirmation du consentement à la suite de l'accouchement. (III-B)
14. Le maintien d'un lien entre les unités de sang de cordon ombilical et leurs donneurs est recommandé, et ce, afin d'assurer l'innocuité du produit. Des politiques concernant la divulgation des résultats d'analyse anormaux aux parents donneurs devraient être élaborées. La confidentialité des résultats d'analyse et le respect de la vie privée des donneurs doivent être assurés. (III-C)
15. Les banques commerciales de sang de cordon ombilical devraient être soumises à une réglementation rigoureuse, et ce, afin d'assurer a) le caractère équitable des pratiques quant à la promotion et à l'établissement des prix; b) la transparence des relations financières; c) le respect de normes approuvées en matière de conservation et d'utilisation du sang de cordon ombilical mis en banque; et d) la compréhension, par les parents et les fournisseurs de soins, des différences entre les dons autologues et allogéniques et entre les banques publiques et privées. (III-B)
16. Des politiques et des procédés doivent être élaborés, par les établissements de soins périnataux et les autorités nationales en matière de santé, afin d'assurer la disponibilité de services publics et privés de mise en banque de sang de cordon ombilical pour les femmes enceintes qui en font la demande dans le cadre des soins prénatals qui leur sont offerts. (III-C)

Validation : La présente directive clinique a été analysée par le comité de médecine fœto-maternelle, Dr John Akabutu (directeur médical, *Alberta Cord Blood Bank*) et Dr Conrad Fernandez (Hématologie pédiatrique, Université Dalhousie). L'approbation finale du présent document a été assurée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Commanditaire : La Société des obstétriciens et des gynécologues du Canada.

J Obstet Gynaecol Can, vol 27, n° 3, 2005, p. 275–290

INTRODUCTION

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est couramment utilisée dans la prise en charge de troubles malins et bénins, tels que la leucémie aiguë ou chronique, les lymphomes, les tumeurs solides, les immunodéficiences, les erreurs innées du métabolisme et les maladies génétiques¹. Les cellules souches peuvent provenir du patient même (autologue) ou de donneurs apparentés ou non (allogéniques). Bien que la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques provenant d'un membre de la fratrie *human leukocyte antigen*

Tableau 1. Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

Niveaux des 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 recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
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. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
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 appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
*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 de travail canadien sur l'examen médical périodique. ¹⁸	
†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique. ¹⁸	

(HLA)-identique soit privilégiée, seulement 25 % des patients disposent d'une telle option. Parmi les autres sources de cellules souches, on trouve la moelle osseuse et les cellules progénitrices du sang périphérique provenant de donneurs non apparentés, ainsi que le sang de cordon ombilical (SCO).

Le sang de cordon ombilical est une excellente source de cellules souches hautement prolifératives capables de reconstituer le système hématopoïétique en entier². Parmi les avantages pratiques du sang de cordon ombilical, on trouve une baisse du risque et de la gravité de la maladie du greffon (GVHD) tant chez les receveurs HLA-identiques que HLA-non identiques, la facilité de procéder au prélèvement sans exposer le donneur à de l'inconfort ou à des risques, ainsi que sa grande disponibilité sous forme de greffon congelé³. En raison d'une expérience de plus en plus vaste et de l'obtention de résultats encourageants au cours de la dernière décennie⁴⁻¹⁵, des banques de sang de cordon ombilical ont été mises sur pied à l'échelle mondiale en vue d'offrir des cellules souches hématopoïétiques issues de donneurs apparentés ou non. Les stocks mondiaux de plus de 145 000 dons de sang de cordon ombilical ont permis de fournir des greffons à plus de 3 000 receveurs, principalement à des patients en pédiatrie non apparentés pour la prise en charge de pathologies hématologiques¹⁶. En outre, un nombre de plus en plus important de banques de sang de cordon ombilical privées incitent les parents à

prendre des dispositions pour la conservation du sang de cordon ombilical, et ce, en vue d'une possible utilisation future par leurs enfants ou eux-mêmes³.

L'intérêt croissant que portent le public, les médias et le marché des affaires à la mise en banque du sang de cordon ombilical a généré une hausse de la demande de renseignements, de services de counseling et d'interventions de prélèvement de sang de cordon ombilical de la part des Canadiennes enceintes. Un récent sondage canadien mené auprès de femmes enceintes a révélé que 70 % de 443 répondantes estimaient que leurs connaissances au sujet de la mise en banque du sang de cordon ombilical allaient de faibles à très faibles¹⁷. La plupart des répondantes (68 %) souhaitaient obtenir, de la part de leur fournisseur de soins périnataux ou dans le cadre de cours périnataux, des renseignements sur la greffe de sang de cordon ombilical. Compte tenu de la demande croissante de renseignements et de services associés à la mise en banque du sang de cordon ombilical, il est impératif que les fournisseurs de soins périnataux se tiennent au courant des implications scientifiques, cliniques et éthiques de la mise en banque du sang de cordon ombilical.

Les niveaux de résultats et les catégories de recommandations ont été adaptés de ceux du rapport du Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1)¹⁸.

Tableau 2. Pathologies traitées par greffe de sang de cordon ombilical**Pathologies malignes**

Leucémie aiguë lymphoblastique
 Leucémie myélomonocytaire juvénile
 Leucémie myéloïde aiguë
 Lymphome
 Leucémie lymphoïde chronique
 Syndrome myélodysplasique
 Leucémie myéloïde chronique
 Neuroblastome
 Hypogammaglobulinémie à expression variable-syndrome myélodysplasique

Pathologies bénignes

Leucodystrophie avec insuffisance surrénale
 Maladie de Krabbe
 Thrombocytopénie amégacaryocytaire
 Histiocytose à cellules de Langerhans
 Syndrome des lymphocytes dénudés
 Syndrome de Lesch-Nyhan
 Anémie de Blackfan-Diamond
 Déficit d'adhésion leucocytaire
 Kératose disséminée circonscrite de Jadassohn-Lewandowsky
 Maladie de Spielmeyer-Voght
 Lymphohistiocytose érythrophage familiale
 Ostéopetrose
 Anémie de Fanconi
 Anémie aplasique grave
 Leucodystrophie à cellules globoïdes
 Immunodéficiences combinées graves
 Maladie de Günther
 Drépanocytose
 Syndrome de Hunter
 Thalassémie
 Syndrome de Hurler
 Syndrome de Wiskott-Aldrich
 Agranulocytose infantile héréditaire de von Kostmann
 Maladie lymphoproliférative liée au chromosome X

HISTORIQUE DE LA GREFFE DE SANG DE CORDON OMBILICAL

La première greffe de sang de cordon ombilical a été effectuée en 1970 chez un adolescent de 16 ans présentant une leucémie lymphoblastique aiguë¹⁹. Ce patient a reçu des unités de sang de cordon ombilical issues de huit donneurs non apparentés différents, n'ayant pas été testés pour quelque incompatibilité HLA que ce soit, sur une période de 18 jours. Bien qu'une seule de ces unités ait généré une prise de greffe, le patient est demeuré en rémission complète (conjointement avec une chimiothérapie d'entretien) jusqu'à son dernier rendez-vous de suivi à 9 mois. Des expériences en laboratoire subséquentes, lancées dès 1982, ont confirmé que le sang de cordon ombilical contenait des cellules souches hématopoïétiques pouvant convenir à la greffe². Cette recherche a mené au prélèvement et à la mise en banque de sang de cordon ombilical (à la *Indiana University* d'Indianapolis) issu de membres de la fratrie d'enfants nécessitant une greffe. En 1988, à Paris, en France, Gluckman et ses collègues ont signalé avoir été en mesure de guérir l'anémie de Fanconi chez un garçon de cinq ans à l'aide de sang issu du cordon ombilical de sa petite soeur²⁰. Le *New York Blood Centre* a mis sur pied le *Placental Blood Program* en 1992 et a publié, en 1998, les résultats des 562 premières greffes de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés⁸. En 1993, les trois premiers programmes lancés pour mettre sur pied d'importantes banques de sang de cordon ombilical cryoconservé, issu de nouveau-nés en santé, y sont parvenus à New York, à Milan et à Düsseldorf. Le *National Health Service* du R.-U. a institué, en 1996, la mise en banque du sang de cordon ombilical pour la greffe de cellules souches. Au cours de la même année, la *Alberta Cord Blood Bank* est devenue la première banque publique de sang de cordon ombilical au Canada²¹. À l'heure actuelle, on compte, sur le site *Web Bone Marrow Donors Worldwide*, 33 registres de sang de cordon ombilical répartis dans 21 pays¹⁶.

RÉSULTATS CLINIQUES

La greffe de moelle osseuse HLA-identique issue de donneurs apparentés ou non constitue un traitement accepté contre les pathologies nécessitant la reconstitution de la moelle osseuse. Seuls 25 % des patients nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques disposent d'un membre de la fratrie étant HLA-identique. Bien que 76 % des recherches préliminaires de greffons allogéniques aboutissent à l'identification d'un donneur potentiel, le délai entre le lancement d'une telle recherche et l'exécution d'une greffe est généralement de quatre mois ou plus¹. La greffe de cellules souches de moelle osseuse HLA-non identiques est associée à des taux de prise de greffe nettement réduits, à des cas graves de maladie du greffon, à une morbidité

infectieuse accrue et à une baisse du taux de survie¹⁰. Pour les patients sans membre de la fratrie HLA-identique ni donneur non apparenté identique, le sang de cordon ombilical représente une solution de rechange attrayante.

Le sang de cordon ombilical a été utilisé en clinique pour le traitement, par greffe, d'enfants et d'adultes présentant une vaste gamme de pathologies malignes et bénignes (Tableau 2). La plupart des séries publiées sont des compilations de résultats de greffe provenant de nombreuses institutions dont les méthodes d'interventions, y compris les schémas de préparation et les calendriers de prophylaxie de la maladie du greffon, étaient hétérogènes⁴⁻¹⁵. Bien que ces rapports aient fourni d'importants renseignements préliminaires, les résultats disponibles sont rétrospectifs, anecdotiques et n'ont pas été soumis à la neutralisation des effets des facteurs de confusion.

Propriétés cliniques des cellules souches de sang de cordon ombilical

Des études *in vitro* précliniques ont démontré la supériorité proliférative des cellules hématopoïétiques primitives issues du sang de cordon ombilical, par comparaison avec celles qui sont issues de la moelle osseuse². La forte capacité proliférative des cellules, issues du sang de cordon ombilical, qui sont en mesure de reconstituer la moelle osseuse a été confirmée par des greffes cliniques⁷. Bien qu'une unité de 100 ml de sang de cordon ombilical ne renferme qu'un dixième du nombre de cellules nucléées et progénitrices que comptent 1 000 ml de moelle, les cellules souches que renferme cette seule unité de sang de cordon ombilical peuvent, en raison de leur prolifération rapide, reconstituer le système hématopoïétique en entier⁷. La probabilité de voir apparaître une maladie du greffon aiguë ou chronique à la suite d'une greffe de sang de cordon ombilical est nettement moins élevée que celle qui est associée aux greffes de moelle osseuse⁹. On estime que ce phénomène est attribuable au nombre et à l'alloréactivité moindres des lymphocytes du sang ombilical (particulièrement en ce qui concerne les lymphocytes T). Ainsi, on a affaire à une probabilité accrue de réussite de la prise de greffe dans le cas des greffons de sang de cordon ombilical, et ce, malgré des HLA-non identiques à un ou plusieurs loci. Pour les receveurs atteints de leucémie, l'immunoréactivité réduite des cellules souches du sang de cordon ombilical peut engendrer une diminution de l'effet antileucémique du greffon, ce qui peut accroître les taux de récurrence de la maladie chez les receveurs de SCO⁹. Parmi les facteurs qui influencent le taux de récurrence de la maladie chez de tels patients, on trouve l'âge du receveur, le groupe de risque quant à la malignité, ainsi que les caractéristiques biologiques de la maladie en question.

Le délai médian de récupération des neutrophiles et des thrombocytes à la suite d'une greffe de sang de cordon ombilical est plus long que celui auquel l'on est en droit de s'attendre à la suite d'une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches de sang périphérique adulte⁵⁻⁷. Le délai qui est imposé à la reconstitution immunitaire à la suite d'une greffe de sang de cordon ombilical entraîne une hausse des risques d'infection et des risques de mortalité et de morbidité associés à la greffe. Néanmoins, le taux global de survie chez les receveurs pédiatriques d'une greffe de sang de cordon ombilical est comparable à celui qui est constaté à la suite d'une greffe de moelle osseuse issue d'un donneur non apparenté^{11,13}. Le rapport « numération totale des cellules nucléées du greffon de sang de cordon ombilical-dimensions du receveur » constitue le facteur qui influence le plus la réussite de la prise de greffe et la survie^{7,8,14}. Des résultats particulièrement médiocres sont constatés à la suite des greffes de sang de cordon ombilical où la dose de cellules nucléées est inférieure à $1,5 \times 10^7/\text{kg}$ ²². Bien que l'effet de l'incompatibilité HLA sur la réussite de la greffe de sang de cordon ombilical soit plus difficile à circonscrire, certains chercheurs ont constaté une association entre le degré de cette incompatibilité et la probabilité d'obtenir une prise de greffe et de voir apparaître une GVHD.¹⁰

Greffe de sang de cordon ombilical issu d'un donneur apparenté

Nous avons recensé deux publications décrivant, respectivement, les résultats de 44 et de 78 greffes de sang de cordon ombilical HLA-identique issu de donneurs apparentés^{4,7}. Les receveurs de greffe sur lesquels se sont penchés ces études étaient principalement des enfants bénéficiant d'un traitement qui visait des pathologies malignes ou bénignes. Des taux de prise de greffe myéloïde de 82 % et de 79 % ont été signalés, conjointement avec un délai de récupération des neutrophiles se situant à 22 et à 30 jours. La probabilité de présenter une GVHD chronique était faible (entre 6 % et 14 %). Le taux global de survie à 16 et à 12 mois à la suite de la greffe était d'environ 60 % chez les deux groupes.

Greffe de sang de cordon ombilical issu d'un donneur non apparenté

Plusieurs publications ont fait état de résultats d'études portant sur des greffes de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés^{5,6,8,10,14,15}. Le nombre de patients sur lesquels se penchaient les séries en question variait de 18 à 562, sans sujets témoins; ainsi, leurs résultats se doivent d'être considérés comme étant préliminaires. La plupart des receveurs ont bénéficié de greffons de sang de cordon ombilical qui présentaient une incompatibilité affectant de 1 à 4 loci HLA; très peu de receveurs ont eu droit à des greffons HLA-identiques. Des taux de prise de greffe myéloïde allant de 81 % à 100 % ont été signalés,

conjointement avec un délai de récupération des neutrophiles se situant entre 22 et 30 jours. Les taux de prise de greffe thrombocytaire allaient de 67 % à 90 %. La probabilité de présenter une GVHD aiguë grave variait de 9 % à 23 %. La probabilité de présenter une maladie du greffon chronique se situait entre 0 % et 25 %. Le taux de survie pour la période allant de 6 à 12 mois variait de 29 % à 65 %.

Aucun essai comparatif randomisé (ECR) prospectif ne s'est attardé à comparer, chez des populations de patients semblables, les issues respectives de la greffe de sang de cordon ombilical et de la greffe de moelle osseuse. Cependant, trois comparaisons rétrospectives peuvent être soumises à une analyse^{9,10,13}. Dans le cas des greffes de sang de cordon ombilical, par comparaison avec les greffes de moelle osseuse, la prise de greffe était différée, mais les taux globaux de prise de greffe à 45 jours et à 6 mois étaient semblables. Le risque de voir apparaître une maladie du greffon était amoindri dans le cas des greffes de sang de cordon ombilical, ce qui correspond à ce que d'autres rapports ont signalé. Dans le cas des patients bénéficiant d'un traitement contre la leucémie, le taux de survie à trois ans était semblable chez les deux groupes; de plus, aucune donnée n'indiquait l'existence d'un risque accru de récurrence de la leucémie. Il semblait y avoir conservation de l'effet antileucémique du greffon à la suite des greffes de sang de cordon ombilical. Bien que l'on ait constaté une hausse de la mortalité survenant en début de traitement dans les cas de greffe de SCO, le taux de survie global, en admettant un nombre limité (0–2) de greffons de sang de cordon ombilical HLA-non identiques, était semblable à celui de la greffe de moelle osseuse (particulièrement chez les receveurs pédiatriques).

Receveurs adultes

Bien que la plupart des greffes de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés aient été effectuées chez des enfants, le nombre de receveurs adultes a connu une croissance régulière au cours des dernières années. On compte quatre rapports publiés portant sur des receveurs adultes (dont le nombre se situe entre 22 et 108, selon l'étude) de greffes de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés^{12,23-25}. La plupart des receveurs adultes ont bénéficié d'une greffe de cellules souches de sang de cordon ombilical dans le cadre d'un traitement visant des tumeurs malignes hématologiques. Le taux de prise de greffe myéloïde oscillait entre 81 % et 90 %, et s'accompagnait d'un délai de récupération des neutrophiles se situant entre 22 et 32 jours. La probabilité de présenter une GVHD grave variait de 3 % à 40 %, tandis que celle de présenter une GVHD chronique variait de 16 % à 40 %. La probabilité d'une survie sans incident variait de 21 % à

53 %, à 1 an, et de 26 % à 76 %, à 3 ans. Parmi les facteurs qui ont influencé l'issue du traitement chez les receveurs adultes, on trouvait la dose totale de cellules nucléées greffées par kg, l'état de la maladie au moment de la greffe et l'âge du receveur. Certaines techniques permettant d'accroître le nombre de cellules nucléées des greffons de sang de cordon ombilical destinés aux adultes, dont l'expansion *ex vivo* des cellules souches hématopoïétiques et le recours à de multiples unités de SCO, font actuellement l'objet de recherches³. Les données disponibles soutiennent le recours à la greffe de sang de cordon ombilical issu de donneurs non apparentés, et ce, pour les jeunes adultes présentant des tumeurs malignes hématologiques et ne pouvant compter sur un donneur de moelle osseuse approprié, et encore plus particulièrement dans le cas de ceux qui nécessitent une greffe de toute urgence.

Amplification de la greffe de sang de cordon ombilical

Malgré le recours à des techniques optimales de prélèvement et de traitement, seule une faible minorité des dons de sang de cordon ombilical contiennent suffisamment de cellules pour le traitement des adultes et des enfants de plus de 50 kg. Grâce à des facteurs de croissance hématopoïétiques, il est possible de multiplier jusqu'à cinquante fois le nombre de cellules souches hématopoïétiques que contient le sang de cordon ombilical²⁶. La perfusion d'unités de sang de cordon ombilical (chacune d'entre elles étant composée à 80 % de sang non traité et à 20 % de sang ayant fait l'objet de techniques d'expansion) a présenté une hausse du nombre de cellules progénitrices viables allant du quintuple au septuple. Bien que l'utilisation clinique de greffes de sang de cordon ombilical soumis à une expansion ait été bien tolérée, il n'y a eu, à ce jour, aucune amélioration définissable en matière d'issues cliniques. Malgré tout, en raison de la capacité proliférative et du potentiel de prise de greffe supérieurs des cellules de repopulation de SCO, le sang de cordon ombilical demeure une cible optimale pour la tenue d'une évaluation expérimentale approfondie des stratégies d'expansion *ex vivo*.

L'une des autres approches visant à améliorer les débuts de la prise de greffe, chez les receveurs (de grande taille) de greffes de sang de cordon ombilical, fait appel à la combinaison de multiples unités de sang de cordon ombilical non apparenté^{27,28}. Certains rapports préliminaires, faisant état de la greffe de 4 à 12 greffons HLA-non identiques chez des receveurs pédiatriques et adultes, se sont avérés prometteurs en indiquant une récupération satisfaisante des neutrophiles et l'obtention de preuves confirmant la prise de greffe de multiples greffons. Il est encore trop tôt pour déterminer si cette technique aura pour effet de faciliter la

recupération ou d'y nuire, puisque les interactions immunitaires entre les unités de sang perfusées et les receveurs pourraient différer la prise de greffe plutôt que l'accélérer. Cependant, puisqu'il est relativement facile d'effectuer (à l'aide de marqueurs HLA) le suivi de la prise de greffe de dons individuels, il devrait donc être possible d'évaluer, à la suite de greffes cliniques, le recours à de multiples dons en tant que façon d'accroître la dose de cellules hématopoïétiques.

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins périnataux devraient bénéficier de renseignements, fondés sur des résultats scientifiques valables, sur le potentiel clinique prometteur des cellules souches hématopoïétiques du sang de cordon ombilical, ainsi que sur les indications actuelles quant à leur prélèvement, à leur conservation et à leur utilisation. (II-3B)

2. Le prélèvement de sang de cordon ombilical devrait être envisagé, pour le traitement d'un membre de la fratrie ou d'un parent nécessitant une greffe de cellules souches, lorsque celui-ci ou celle-ci ne peut bénéficier d'un don HLA-identique de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques provenant d'un donneur apparenté (membre de la fratrie ou parent) aux fins de la greffe. (II-2B)

3. Le recours au sang de cordon ombilical devrait être envisagé lorsque la greffe allogénique constitue le traitement privilégié pour un enfant qui ne dispose pas d'un membre de la fratrie HLA-identique ni d'un donneur de moelle osseuse adulte, non apparenté et présentant une bonne compatibilité. (II-2B)

4. Le recours au sang de cordon ombilical devrait être envisagé pour les greffes allogéniques chez des adolescents et de jeunes adultes, présentant des tumeurs malignes hématologiques, qui ne disposent pas d'un donneur de moelle osseuse convenable et qui nécessitent une greffe de toute urgence. (II-3B)

INDICATIONS DU DON DE SANG DE CORDON OMBILICAL

Don philanthropique

Les banques publiques de sang de cordon ombilical prélèvent et conservent des unités de SCO en vue d'une utilisation potentielle pour la population en général³. On incite les femmes enceintes à faire don du sang de cordon ombilical de leurs nouveau-nés, de façon à ce qu'il soit cryoconservé et inscrit à une liste de dons visant des receveurs potentiels qui ne disposent pas d'un donneur HLA-identique convenable, apparenté ou non. Le sang de cordon ombilical est habituellement prélevé, à partir d'un nombre limité de sites, par des employés de banque de sang formés et spécialisés ou des fournisseurs de soins périnataux.

Dans le cas des prélèvements effectués par le personnel de la salle de travail et d'accouchement, des instructions détaillées et des trousse de prélèvement sont fournies par la banque de sang de cordon ombilical. Les coûts d'exploitation des banques publiques de sang de cordon ombilical sont généralement assumés par des organismes gouvernementaux, et ce, sans que les donateurs et les receveurs ne soient financièrement sollicités. En Europe, NETCORD relie les banques de sang de cordon ombilical à son *Bone Marrow Donor Worldwide Registry*¹⁶, alors qu'au R.-U. et aux É.-U., les banques publiques de sang de cordon ombilical sont liées par l'intermédiaire de registres centraux. Au Canada, la *Alberta Cord Blood Bank* (ACBB) constitue la seule banque publique de sang de cordon ombilical (celle-ci bénéficie d'un financement limité de la part de la *Tanya Smale Cord Blood Foundation*)²⁹. À ce jour, la *Alberta Cord Blood Bank* a reçu environ 5 000 dons de sang de cordon ombilical, dont 2 700 ont été traités et sont conservés. Plus de 1 000 unités y ont fait l'objet d'un typage HLA et quatre unités ont été utilisées en vue d'une greffe (conversation personnelle avec Dr Akabutu, directeur médical, *Alberta Cord Blood Bank*, octobre 2003). La base de données de la ACBB fait l'objet de recherches menées par l'intermédiaire du *Canadian Cord Blood Registry*, lequel est lié au *Caitlin Raymond International Registry*.

Dons dirigés au sein de familles à risque

Le prélèvement du sang de cordon ombilical et sa conservation, en vue d'une utilisation potentielle pour un membre de la famille nécessitant une greffe de cellules souches, sont recommandés par certains centres de greffe³⁰. Si les cellules souches sont HLA-identiques, elles peuvent être utilisées pour l'enfant ou le parent qui nécessite un traitement. Sinon, elles pourront être utilisées à l'avenir pour un membre de la fratrie HLA-identique. Si le nouveau-né donneur en vient à contracter une maladie, les cellules souches de son propre sang de cordon ombilical pourraient alors être utilisées dans le cadre d'une thérapie génique somatique, lorsque les techniques propres à celle-ci auront été élaborées. Bien que les unités dirigées de sang de cordon ombilical soient fréquemment conservées au sein de banques privées de sang de cordon ombilical, elles peuvent également être conservées au sein de certaines banques publiques en vue d'une utilisation exclusive pour un membre de la famille.

Don autologue de sang de cordon ombilical

Les banques commerciales de sang de cordon ombilical offrent aux mères l'occasion de conserver, pour une durée indéterminée, les cellules souches du sang de cordon ombilical de leurs nouveau-nés, au cas où ceux-ci contracteraient une maladie contre laquelle la greffe de

cellules souches pourrait s'avérer indiquée. À l'heure actuelle, nous ne connaissons pas avec certitude la période de viabilité du sang de cordon ombilical congelé. Il est également difficile d'estimer la probabilité d'utilisation réelle d'un don autologue de sang de cordon ombilical. On a estimé que le risque qu'un enfant nécessite une greffe de moelle osseuse avant son 10^e anniversaire se situait entre 1:200 000 et 1:10 000³¹. Selon les données disponibles, moins de 5 % du sang de cordon ombilical conservé dans le réseau de banques privées a été utilisé à des fins cliniques; de plus, on estime que l'utilisation autologue du sang de cordon ombilical ne survient que dans un prélèvement sur 20 000³². Les frais exigés par les banques commerciales de sang de cordon ombilical varient en Amérique du Nord (frais initiaux de mise en banque se situant entre 500 \$ et 2000 \$, et frais de conservation se situant entre 50 \$ et 150 \$ par année). Au Canada, à l'heure actuelle, on compte six banques privées de sang de cordon ombilical (cinq à Toronto et dans les régions métropolitaines avoisinantes, en Ontario, et une à Burnaby, en Colombie-Britannique). Ces banques demandent aux parents canadiens des sommes se situant entre 600 \$ et 900 \$ aux fins de l'inscription, de la cryoconservation et de l'entreposage (frais de conservation se situant entre 100 \$ et 150 \$).

Attitudes des femmes enceintes

Les attitudes des femmes enceintes envers la mise en banque du sang de cordon ombilical ont fait l'objet de deux études récentes^{17,33}. Dans le cadre d'un sondage mené auprès de Canadiennes enceintes, 86 % des répondantes ont indiqué qu'elles s'adresseraient à une banque publique pour la conservation du sang de cordon ombilical, tandis que 14 % ont indiqué qu'elles s'adresseraient plutôt à une banque privée¹⁷. Pour les femmes qui privilégiaient le don public, l'altruisme et les frais associés aux banques privées faisaient partie des motifs de leur décision. En ce qui concerne les autres utilisations potentielles des dons de sang de cordon ombilical, 67 % des femmes consentiraient à la conservation du sang de cordon ombilical à des fins de recherche; 39 %, aux fins de la thérapie génique; et 33 %, aux fins de la recherche sur la fabrication de médicaments. En Suisse, un questionnaire anonyme (dont les questions portaient sur les attitudes éthiques et affectives à la suite d'un don de SCO, sur les préoccupations au sujet de la recherche et des essais génétiques, ainsi que sur la volonté de procéder à nouveau à un don de sang de cordon ombilical dans le cadre d'une grossesse subséquente) a été distribué à un petit échantillon de femmes, six mois après que celles-ci avaient procédé à un don public de sang de cordon ombilical³³. La plupart des répondantes (96,1 %) ont indiqué qu'elles seraient disposées à procéder à nouveau à un don de sang de cordon ombilical, tandis que toutes les

répondantes ont indiqué être certaines que leur décision de le faire était tout à fait éthique. En ce qui concerne les risques potentiels de la tenue de tests et d'essais génétiques à l'aide de sang de cordon ombilical, on a constaté une corrélation marquée entre les attitudes négatives et la décision de ne pas procéder à nouveau à un don de sang de cordon ombilical.

Recommandations

5. Le don altruiste de sang de cordon ombilical, aux fins d'une mise en banque publique et de greffes allogéniques subséquentes, devrait être favorisé lorsque les femmes enceintes, les fournisseurs de soins prénatals et/ou les établissements obstétricaux envisagent la mise en banque du sang de cordon ombilical à leur disposition. (II-2B)

6. Le prélèvement et la conservation à long terme de sang de cordon ombilical aux fins d'un don autologue ne sont pas recommandés, et ce, en raison des indications limitées d'un tel don et du manque de preuves scientifiques soutenant cette pratique. (III-D)

AVANTAGES DE LA GREFFE DE SANG DE CORDON OMBILICAL

Le SCO offre plusieurs avantages, par comparaison avec la moelle osseuse et les cellules progénitrices du sang périphérique. Il s'agit d'une source facile à se procurer, riche en cellules souches hématopoïétiques dont le prélèvement ne suscite aucun risque pour la mère ou l'enfant. Lorsque l'on fait appel à des méthodes de dépistage appropriées, le risque de voir apparaître des agents infectieux (bactéries, champignons et virus, tels que le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr, le VIH et le virus de l'hépatite B) dans le sang de cordon ombilical semble être faible³⁰. Nous disposons de résultats convaincants selon lesquels la fréquence et la gravité de la maladie du greffon aiguë et chronique seraient inférieures dans le cas des greffes de sang de cordon ombilical, par comparaison avec les greffes de cellules souches appariées comparables issues de moelle osseuse ou de sang périphérique d'un donneur non apparenté⁹. Les résultats disponibles semblent également indiquer que la greffe de sang de cordon ombilical pourrait être effectuée en présence de degrés d'incompatibilité HLA plus prononcés que dans le cas d'une greffe de moelle osseuse issue d'un donneur non apparenté, ce qui a donc pour effet d'élargir le groupe de donneurs potentiels⁵. L'équilibre ethnique des banques publiques de sang de cordon ombilical peut être assuré ou régulé, au sein des populations hétérogènes, en ciblant les minorités. Le sang de cordon ombilical congelé peut facilement être expédié et décongelé au besoin, ce qui entraîne une diminution du délai entre le lancement d'une recherche et l'exécution d'une greffe.

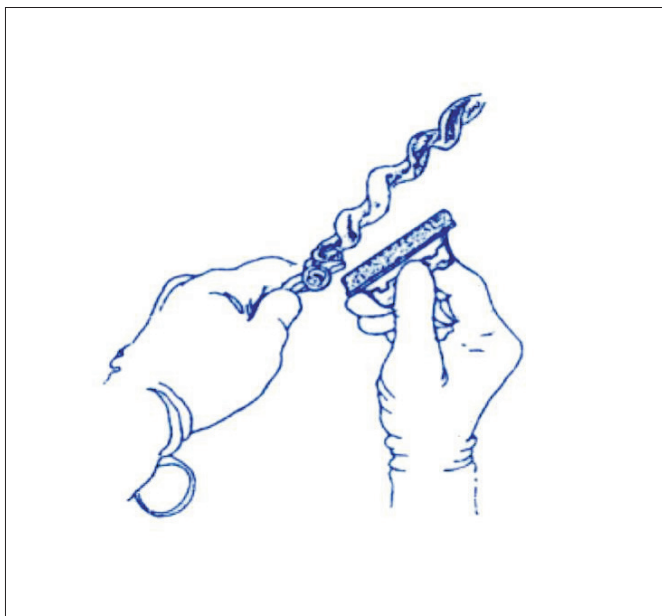


Figure 1a. Marche à suivre pour le prélèvement du sang de cordon ombilical

1. Procéder au double clampage du cordon ombilical de 3 à 5 cm au-dessus de l'ombilic et effectuer une section transversale entre les clamps.
2. Après avoir écarté le nouveau-né du site d'intervention, tenir l'applicateur de povidone-iodine par le manche. Comprimer le manche afin de faire éclater l'ampoule interne. Attendre 5 secondes, puis appliquer la surface de mousse sur la région devant être préparée. Appuyer la surface de mousse contre le cordon afin d'en assurer la saturation en solution de povidone-iodine.
3. Bien frotter une partie de cordon d'environ 4 à 8 pouces (10 à 20 cm) pendant 10 secondes. Laisser le tout reposer pendant 5 secondes.

LIMITES DE LA GREFFE DE SANG DE CORDON OMBILICAL

Malgré ses avantages potentiels, la greffe de sang de cordon ombilical compte également un certain nombre de limites potentielles. La quantité et la qualité du sang de cordon ombilical que contient une seule unité peuvent ne pas suffire à l'obtention d'une prise de greffe appropriée chez les enfants de grande taille et les adultes. Le volume optimal requis pour une greffe sûre et réussie de sang de cordon ombilical demeure inconnu, ce qui constitue un facteur limitatif important qui nuit à la généralisation du recours au sang de cordon ombilical, et ce, particulièrement chez les adultes. La teneur limitée en cellules hématopoïétiques que renferment les dons individuels de sang de cordon ombilical s'est révélée être le désavantage le plus important du sang de cordon ombilical, à titre de source de cellules souches hématopoïétiques aux fins de la greffe clinique. Il existe également la possibilité d'assister à un transfert de cellules anormales sur le plan génétique. De plus, certains

résultats cliniques indiquent que la fréquence et le taux de prise de greffe myéloïde et thrombocytaire sont plus faibles que ce qui est constaté dans le cas des greffes de moelle osseuse comparablement appariée, ce qui mène donc à une possible hausse des taux de mortalité associée à la greffe et d'échec de la prise de greffe⁵⁻⁷. Contrairement aux donneurs de moelle osseuse ou de cellules progénitrices de sang périphérique, auprès desquels il est toujours possible de solliciter des dons subséquents au besoin, les donneurs de sang de cordon ombilical non apparentés ne sont pas en mesure d'offrir un deuxième don en présence d'une insuffisance de la moelle osseuse ou d'une récurrence de la maladie. Enfin, le prélèvement, la conservation et la greffe de sang de cordon ombilical soulèvent de nombreuses questions financières, éthiques et réglementaires chez les fournisseurs de soins de santé et au sein de la société.

PRÉLÈVEMENT DU SANG DE CORDON OMBILICAL

Il existe deux techniques principales pour le prélèvement du sang de cordon ombilical par ponction de la veine ombilicale : avant la délivrance du placenta (*in utero*) ou après (*ex utero*). Le prélèvement *ex utero* du sang de cordon ombilical est effectué, dans une salle distincte par du personnel formé et spécialisé, dès que possible à la suite de la délivrance du placenta et à l'aide d'une poche de prélèvement standard contenant un anticoagulant citrate-phosphate-dextrose, additionné ou non d'adénine³⁴. Le placenta est généralement suspendu à un chevalet ou à un pied spécialement conçu et le sang est prélevé par gravité à partir du site de veinopuncture le plus éloigné possible. Le cordon ombilical est nettoyé à l'aide d'une solution antiseptique, puis l'aiguille de la poche de prélèvement est introduite dans la veine ombilicale. Cette méthode est couramment utilisée par les banques publiques de sang de cordon ombilical; seules les unités = 40 ml sont retenues. Parmi les facteurs qui ont été associés à une hausse du volume de sang prélevé à l'aide des techniques de prélèvement *ex utero*, on trouve la césarienne, le déclenchement du travail, le travail prolongé (> 15 heures), une longueur de cordon > 30 cc, la grossesse unique, la grossesse post-terme, un poids de naissance = 3 500 g et un poids placentaire > 700 g³⁵. L'exécution du prélèvement *ex utero* du sang de cordon ombilical par le personnel de l'unité de naissance est peu pratique en raison du temps (délai de 25 minutes pour la préparation), de l'espace et des employés supplémentaires requis.

Le prélèvement *in utero* du sang de cordon ombilical est effectué après la naissance de l'enfant, mais avant la délivrance du placenta³⁶. Une fois le cordon clampé et le site de ponction désinfecté, le sang de cordon ombilical est prélevé par veinopuncture. On fait appel à un système fermé de prélèvement afin de réduire les risques de contamination (bactéries et fluides maternels) (Figures 1a-1c).

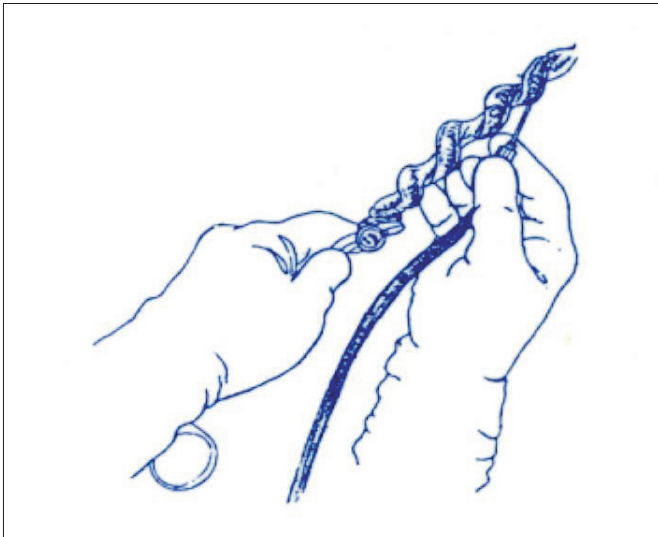


Figure 1b. Marche à suivre pour le prélèvement du sang de cordon ombilical

4. Retirer, avec précaution, le protecteur d'aiguille en le dévissant. Introduire l'aiguille dans la veine ombilicale. Abaisser la poche pour accroître le débit. Le sang s'écoulera alors par gravité.
5. Si la paroi vasculaire est perforée, clamper le cordon au-delà du site de la perforation afin de minimiser la perte de sang.
6. Si la paroi vasculaire est perforée, si un caillot se forme ou si la veine s'affaisse, localiser un nouveau site de ponction se situant plus près du placenta. À l'aide d'un nouvel applicateur, bien frotter ce nouveau site conformément à ce qui est décrit à l'étape 3. Réintroduire l'aiguille.
7. Si le sang cesse de s'écouler, attendre 5 secondes; il est possible que la veine redevenue engorgée et que le sang recommence à s'écouler.

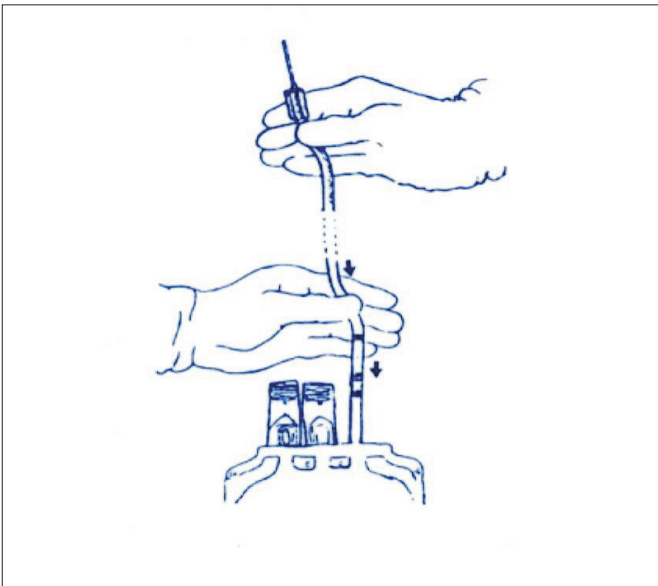


Figure 1c. Marche à suivre pour le prélèvement du sang de cordon ombilical

8. Lorsque le sang cesse de s'écouler, retirer l'aiguille du cordon ombilical. Vider le tube dans la poche de prélèvement en le comprimant du haut vers le bas. (Cela permettra de maximiser le prélèvement et d'éviter la coagulation du sang se trouvant dans le tube.)

L'unité de sang de cordon ombilical est prélevée par gravité, ce qui prend environ de deux à quatre minutes. Le délai total requis pour le prélèvement *in utero* du sang de cordon ombilical par des fournisseurs de soins périnataux est de moins de 10 minutes; de plus, aucun employé supplémentaire n'est requis. Parmi les facteurs qui affectent négativement le volume prélevé de sang de cordon ombilical, on trouve l'accouchement préterme, la gestation multiple, l'hypertension, le retard de croissance intra-utérin, la placentation anormale, le transfert maternel, la césarienne d'urgence et un troisième stade précipité³⁷. Parmi les facteurs associés à des volumes accrus de sang prélevé, on trouve l'absence de complications obstétricales et le report des tests hospitaliers de triage du sang de cordon ombilical. En général, les banques privées de sang de cordon ombilical prélèvent ce dernier au sein de l'hôpital de naissance à l'aide de la technique *in utero*, les unités de sang étant par la suite expédiées à la banque en question. Des fournisseurs de soins périnataux sans expérience préalable ou n'ayant pas été formés quant à cette intervention procèdent au prélèvement du sang de cordon ombilical. Au Canada, les unités de sang de cordon ombilical, qu'elles soient destinées à des banques publiques ou privées, sont prélevées par des fournisseurs de soins périnataux à l'aide de la technique *in utero*.

Plusieurs manœuvres ont été recommandées pour optimiser le volume prélevé de sang de cordon ombilical. On a signalé que le clampage du cordon ombilical dans les 30 secondes suivant la naissance entraînaient une hausse du volume prélevé³⁸. Grisaru et coll. ont constaté que le simple fait de placer le nouveau-né sur l'abdomen de la mère après l'accouchement entraînait une hausse marquée du volume prélevé de sang de cordon ombilical³⁹. Grâce au recours à une technique dans le cadre de laquelle le plus de sang possible est prélevé par ponction de la veine ombilicale pendant que le placenta se trouve toujours *in utero*, le tout étant suivi d'un deuxième prélèvement à la suite de la perfusion d'une solution de chlorure de sodium dans l'artère ombilicale, on a constaté que le volume prélevé moyen connaissait une hausse marquée (174 ml), par comparaison avec la technique standard de prélèvement *in utero* par gravité (76 ml)⁴⁰.

Peu importe la technique utilisée (*in utero* ou *ex utero*) pour le prélèvement du sang de cordon ombilical, des volumes moyens de 50 à 150 ml sont couramment obtenus. Plusieurs rapports ont été issus d'études rétrospectives comparant les deux stratégies de prélèvement, et ce, à la suite d'un accouchement vaginal ou d'une césarienne⁴¹⁻⁴³. Dans le cadre d'une importante série rétrospective comparant les prélèvements *in utero* et *ex utero*, Laskey et coll. ne sont pas parvenus à établir, en matière de volume ou de numération des cellules nucléées, la supériorité de l'une de ces méthodes par rapport à l'autre. On a constaté un taux plus élevé de

rejet d'unités de SCO (attribuable à des problèmes d'étiquetage, à une contamination bactérienne et à la coagulation) à la suite de prélèvements *in utero* qu'à la suite de prélèvements *ex utero* (53 % par comparaison avec 40 %)41. Sparrow et coll. n'ont constaté aucune différence en matière de volume, de concentration des globules blancs ou de nombre total de cellules nucléées entre la technique de prélèvement de sang de cordon ombilical *in utero* et la technique *ex utero*. Ils ont toutefois signalé une hausse du volume de sang de cordon ombilical à la suite d'une césarienne, ainsi qu'une concentration accrue de globules blancs à la suite d'un accouchement vaginal42. Plus récemment, Solves et coll. ont signalé une hausse du volume et de la numération des cellules nucléées et des cellules CD34 dans le cas des prélèvements *in utero*, par comparaison avec les prélèvements *ex utero*. Ils ont cependant constaté que le sang de cordon ombilical prélevé à la suite d'une césarienne présentait une teneur en cellules progénitrices semblable à celle du sang de cordon ombilical prélevé à la suite d'un accouchement vaginal43. Certaines banques de sang n'acceptent pas le sang de cordon ombilical prélevé à la suite d'une césarienne, en raison de préoccupations au sujet d'une possible hausse de la morbidité infectieuse maternelle (conversation personnelle avec Dr Akabutu, directeur médical, *Alberta Cord Blood Bank*, octobre 2003).

Wong et coll. ont signalé des cas de prélèvement de sang issu d'un même cordon ombilical avant et après la délivrance du placenta, et ce, au sein d'un petit échantillon de patientes44. Ils ont constaté que la concentration de cellules nucléées et d'unités formant colonie était plus importante lorsque le sang de cordon ombilical était prélevé *in utero* plutôt qu'*ex utero*; ils en ont donc conclu que le prélèvement *in utero* était supérieur. Dans le cadre du seul ECR comparant les méthodes *in utero* et *ex utero* de prélèvement du sang de cordon ombilical, Surbek et coll. ont signalé une hausse du volume et de la numération des cellules nucléées dans le cas du prélèvement *in utero*, par comparaison avec le prélèvement *ex utero*45. Nous avons également recensé deux ECR de faible envergure s'étant penchés sur le prélèvement du sang de cordon ombilical au cours d'une césarienne, et ce, avant et après la délivrance du placenta46,47. Dans le cadre de ces deux études, le volume de sang de cordon ombilical et la numération totale des cellules nucléées constatés pour les unités prélevées avant le décollement placentaire étaient nettement accrus, par comparaison avec ce qui a été constaté dans le cas des prélèvements *ex utero*.

En résumé, bien que les résultats disponibles en ce qui concerne la détermination de la méthode optimale de prélèvement du sang de cordon ombilical ne débouchent

sur aucune conclusion, il est possible que le prélèvement *in utero* entraîne une hausse du volume de sang de cordon ombilical et de la numération des cellules nucléées. Du point de vue des fournisseurs de soins périnataux, le prélèvement du sang de cordon ombilical avant la délivrance du placenta semble offrir des avantages en matière de temps, d'espace et de personnel requis. Les risques potentiels pour la mère et le nouveau-né, les délais exigés de l'équipe d'obstétrique et les demandes possibles de modification des routines normales d'accouchement qui sont associés au prélèvement du sang de cordon ombilical se doivent d'être clarifiés. De plus, la responsabilité des fournisseurs de soins, dans les cas où l'unité de sang de cordon ombilical s'avère inadéquate, contaminée ou mal étiquetée, doit faire l'objet d'une évaluation. Afin d'optimiser la récupération du sang de cordon ombilical sans compromettre les soins périnataux, des consignes normalisées en ce qui a trait au prélèvement, à l'étiquetage et à l'expédition du sang de cordon ombilical doivent être fournies aux obstétriciens, aux médecins de famille, aux sages-femmes et au personnel de l'unité de naissance.

Recommandations

7. Le personnel de l'unité de naissance devrait bénéficier d'une formation quant aux interventions normalisées de prélèvement de sang de cordon ombilical qui optimisent le volume de ce dernier et qui entraînent une diminution du taux de rejet attribuable à des problèmes d'étiquetage, à une contamination bactérienne et à la coagulation. (II-3B)

8. La sûreté de la prise en charge de l'accouchement ne devrait jamais être compromise en vue de faciliter le prélèvement du sang de cordon ombilical. Des manœuvres visant l'optimisation du volume de l'unité de sang de cordon ombilical, telles que le clampage précoce du cordon ombilical, peuvent être employées à la discrétion de l'équipe de soins périnataux, pour autant que la sûreté de la mère et du nouveau-né conserve son statut de priorité absolue. (III-A)

9. Le prélèvement du sang de cordon ombilical devrait être effectué après la naissance de l'enfant, mais avant la délivrance du placenta, et ce, en ayant recours à un système fermé de prélèvement et à un processus qui minimise les risques de contamination (bactéries et fluides maternels) (reportez-vous aux Figures 1a-1c). (I-B)

QUESTIONS ENTOURANT LA MISE EN BANQUE

Conservation

Des progrès considérables ont été accomplis dans le domaine des techniques de cryoconservation et de décongélation, en vue d'assurer la viabilité des cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, du

sang périphérique et du SCO. Le sang de cordon ombilical est cryoconservé dans de l'azote en phase liquide selon les techniques décrites par Rubinstein et coll⁴⁸. Nous ne connaissons toujours pas avec certitude la durée de viabilité du sang de cordon ombilical qui permet l'utilisation des techniques actuelles de cryoconservation. Les données publiées par Broxmeyer et coll. laissent entendre que le sang de cordon ombilical peut être conservé à l'état congelé pendant de 10 à 15 ans, tout en permettant la récupération hautement efficace de cellules souches viables et fonctionnelles (lesquelles sont nécessaires à la réussite de la greffe)^{49,50}. La plupart des unités de sang de cordon ombilical qui ont, jusqu'à présent, été utilisées cliniquement avaient été cryoconservées pendant une période de six ans ou moins. La capacité de prise de greffe des unités de sang de cordon ombilical conservées pendant de longues périodes ne sera éprouvée que lorsque l'on obtiendra des résultats cliniques démontrant la réussite à long terme de la greffe de telles unités.

Questions de sécurité entourant la mise en banque du sang de cordon ombilical

Une fois prélevées, les unités de sang de cordon ombilical sont étiquetées et expédiées vers la banque, où elles seront soumises à des épreuves d'innocuité, au typage HLA et à la cryoconservation. En général, les banques publiques adoptent des modalités conformes aux normes établies⁵¹. Par contre, les modalités du transfert (de l'hôpital de naissance aux banques privées) du sang de cordon ombilical sont bien moins contrôlées et définies. Il n'existe actuellement, au Canada, aucune obligation en ce qui concerne l'autorisation ou la réglementation des centres de prélèvement, des banques ou des centres de greffe de sang de cordon ombilical.

L'exécution de tests sur le sang de cordon ombilical et le sang maternel en vue d'y dépister des agents infectieux (VIH, cytomégalovirus, virus lymphotrope humain, virus de l'hépatite et syphilis) est exigée par les banques publiques de sang de cordon ombilical. Les unités de sang de cordon ombilical sont d'abord placées en quarantaine, et ce, jusqu'à la fin des tests de dépistage. Lorsque de nouvelles unités obtiennent des résultats négatifs dans le cadre de ces derniers, elles sont placées dans des banques de conservation à long terme. Pour chacune de ces unités, les banques publiques se procurent également une anamnèse maternelle et familiale détaillée en ce qui concerne les maladies génétiques, des détails quant aux possibles voyages effectués par la mère dans des pays présentant des taux élevés d'infections transmissibles, ainsi que d'autres renseignements sur les comportements maternels à risque élevé en matière de recours à des drogues intraveineuses et d'activités sexuelles. Les interventions de triage auxquelles

sont soumises les unités de sang de cordon ombilical sont les mêmes que celles qui sont utilisées par la Société canadienne de la Croix-Rouge à l'égard des donneurs de sang. Les interventions de dépistage des maladies infectieuses mises en œuvre par les banques privées de sang de cordon ombilical sont variables et mal définies.

Recommandations

10. Les banques publiques et privées de sang de cordon ombilical devraient se conformer rigoureusement à des politiques et à des procédés normalisés en matière de greffe, d'exécution de tests de sûreté, de typage HLA, de cryoconservation et de conservation à long terme des unités de sang de cordon ombilical, et ce, en vue d'assurer la sûreté des receveurs, d'éliminer le risque de propager des maladies transmissibles et d'ainsi maximiser l'efficacité de la greffe de cellules souches issues de sang de cordon ombilical. (II-1A)

11. Le Canada devrait mettre en œuvre des mesures d'autorisation, de réglementation et d'agrément visant les banques et les centres de prélèvement de sang de cordon ombilical. (III-B)

QUESTIONS ÉTHIQUES

De nombreuses questions éthiques demeurent sans réponse en ce qui concerne les utilisations cliniques et expérimentales du sang de cordon ombilical⁵². Parmi ces questions, on trouve l'élaboration de procédés éthiques pour le recrutement de donneurs et l'obtention d'un consentement éclairé en ce qui concerne les dons de sang de cordon ombilical à des banques publiques, à des banques privées, ainsi qu'à des fins de recherche. Les questions juridiques et éthiques associées au respect de la vie privée, à la confidentialité et à la propriété des unités de sang de cordon ombilical sont complexes et controversées. La question à savoir si les renseignements sur le donneur doivent être liés aux unités individuelles de sang de cordon ombilical et si les donneurs doivent être avisés des infections ou des anomalies génétiques dépistées demeure controversée. Enfin, les aspects éthiques de la mise en banque commerciale du sang de cordon ombilical, particulièrement en ce qui a trait à la disponibilité de cette ressource potentiellement précieuse à des fins cliniques ou expérimentales, font l'objet d'un débat considérable.

Recrutement de donneurs

Les parents d'un enfant en gestation souhaitent ce qu'il y a de mieux pour ce dernier et sont donc sensibles à la promotion et aux campagnes publicitaires moussant les avantages potentiels de la mise en banque du sang de cordon ombilical. Les banques privées commercialisent le prélèvement de sang de cordon ombilical à titre « police d'assurance biologique » et font valoir des avantages (à

propos du prélèvement et de la conservation du sang de cordon ombilical) qui ne sont pas fondés sur des données scientifiques satisfaisantes⁵³. Les banques commerciales font appel à divers moyens de communication (dont Internet, le publipostage et la vidéo) qui utilisent un discours frappant et passionné pour décrire la greffe de sang de cordon ombilical comme étant « d'une importance vitale » ou encore « miraculeuse ». Les banques publiques de sang de cordon ombilical incitent plutôt les femmes enceintes à songer au don pour des raisons altruistes. Afin d'assurer l'équité du recrutement, les familles et les fournisseurs de soins doivent pouvoir bénéficier de renseignements précis et impartiaux au sujet des avantages et des risques potentiels associés à la mise en banque du sang de cordon ombilical. Les messages qui cherchent à susciter un sentiment de culpabilité chez les parents qui choisissent de ne pas procéder à la mise en banque du sang de cordon ombilical devraient être dénoncés, et ce, de façon à préserver l'autonomie décisionnelle des parents. De plus, le recours, auprès des minorités ethniques, à des stratégies coercitives de recrutement de donneurs de sang de cordon ombilical ne devrait pas être permis.

Consentement éclairé

Puisque les nouveau-nés ne sont pas en mesure de consentir au prélèvement, à l'analyse, au don et à la conservation à long terme de leur sang de cordon ombilical, leurs parents se doivent de prendre ces décisions en leur nom. On s'entend généralement pour affirmer que le sang de cordon ombilical prélevé à des fins de greffe n'entre pas dans la catégorie des déchets et qu'un consentement éclairé s'avère requis, en raison du caractère délicat des renseignements médicaux qui doivent être obtenus afin d'assurer la sûreté des receveurs potentiels⁵²⁻⁵⁴. Des politiques et des pratiques de consentement prénatal, intra-partum 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 diverses priorités procédurales, logistiques et financières des banques publiques et privées de sang de cordon ombilical⁵⁵. Pour que les mères puissent offrir un consentement éclairé, elles doivent pouvoir bénéficier de renseignements au sujet des modalités qui sont respectées pour le prélèvement, le traitement, l'analyse, la conservation et l'utilisation du sang de cordon ombilical. Elles devraient être mises au courant des mesures qui seront prises pour assurer la confidentialité de leurs renseignements personnels et médicaux. Elles doivent également bénéficier de services de counseling au sujet de la divulgation des résultats anormaux pouvant être issus des tests, ainsi qu'au sujet de l'importance de communiquer avec l'établissement assurant la conservation du SCO si leur enfant en vient à présenter une maladie

grave. Lorsqu'il est prévu que le sang de cordon ombilical sera conservé par une banque privée, les questions entourant la propriété, l'autorité compétente en matière de règlement des différends et les coûts doivent être clairement définies.

Il est difficile, voire impossible, de mettre en œuvre le processus menant à l'obtention d'un consentement au cours du travail, soit au moment même où les femmes sont distraites par les contraintes physiques et affectives de l'expérience intra-partum. Le report du processus de consentement jusqu'à ce que le sang de cordon ombilical ait été prélevé améliore l'efficacité dudit processus et entraîne une réduction des coûts de recrutement, et ce, sans l'imposition d'un fardeau additionnel aux fournisseurs de soins périnataux; cependant, le sang de cordon ombilical est alors prélevé à l'insu des parents ou sans leur consentement explicite. Le *Working Group on Ethical Issues in Umbilical Cord Blood Banking* et la *American Academy of Pediatrics* considèrent que l'obtention d'un consentement pendant la période intra-partum ou à la suite du prélèvement constitue un affront à l'éthique et recommandent qu'un consentement éclairé écrit soit obtenu dans le cadre des soins prénatals, avant le début du travail, et qu'il soit suivi d'une confirmation du consentement à la suite de l'accouchement^{52,56}.

Respect de la vie privée et confidentialité

La question à savoir si la capacité de remonter jusqu'au donneur doit être assurée, en ce qui concerne les unités publiques de sang de cordon ombilical, fait l'objet d'un débat considérable^{52,57,58}. Les défenseurs du maintien d'un lien entre les unités de sang de cordon ombilical et les nouveau-nés donneurs soulignent qu'un tel lien permet aux donneurs et aux receveurs d'être avisés des résultats d'analyse positifs et d'alors bénéficier des orientations et des traitements appropriés. Le maintien d'un tel lien permet également aux donneurs et aux receveurs d'être avisés des tests de dépistage menés ultérieurement. Les donneurs retraçables pourraient également être appelés à offrir leur consentement éclairé à la tenue de tests visant leur sang de cordon ombilical, lorsque ces tests n'avaient pas été prévus au moment du prélèvement.

Malheureusement, l'autonomie des donneurs retraçables pourrait être compromise si leurs renseignements personnels et/ou médicaux en venaient à être divulgués à des compagnies d'assurance, à des écoles ou à des employeurs. Le dépistage de graves maladies congénitales incurables, telles que l'infection au VIH, pourrait également engendrer de graves répercussions. L'identité du donneur ne devrait pas être divulguée au receveur, puisque ce dernier pourrait être tenté de lui solliciter d'autres cellules souches à l'avenir. Afin d'éviter les conséquences indésirables de la traçabilité des donneurs, la vie privée de ces derniers et la

confidentialité des résultats d'analyse doivent être soigneusement protégées.

Mise en banque commerciale du sang de cordon ombilical

L'entreprise privée considère le sang de cordon ombilical comme étant une source potentielle de revenus (par l'entremise des frais de conservation exigibles et de la conception de futurs traitements). Malgré l'absence de données scientifiques soutenant la conservation du sang de cordon ombilical aux fins d'une utilisation autologue, le nombre de banques privées de sang de cordon ombilical continue de croître au Canada, et ce, particulièrement dans la région métropolitaine de Toronto et à Vancouver, villes où les nouveaux parents sont réceptifs aux stratégies de marketing déployées par les banques commerciales. Les dons dirigés de sang de cordon ombilical destinés à une utilisation autologue ou pour un membre de la famille ne peuvent être utilisés par le grand public ou à des fins de recherche; ce type de dons limite les stocks de dons canadiens de sang de cordon ombilical de la *Alberta Cord Blood Bank*, laquelle ne dispose pas d'un financement adéquat pour répondre aux besoins des Canadiens en matière de greffons de sang de cordon ombilical. Puisque les cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon ombilical présentent un potentiel beaucoup plus important sous forme d'actif collectif que sous forme d'actif individuel, les femmes enceintes admissibles devraient être incitées, par leurs fournisseurs de soins prénatals, à envisager un don public de sang de cordon ombilical.

Recommandations

12. Le caractère équitable et non coercitif des activités de recrutement de donneurs de sang de cordon ombilical devrait être assuré. Parmi les critères permettant d'assurer un processus de recrutement équitable, on trouve : (a) le maintien de stocks adéquats pour répondre aux besoins en greffons de la population; (b) la répartition équitable des obligations et des avantages du prélèvement de sang de cordon ombilical; (c) l'échelonnement optimal du recrutement; (d) le fait de disposer d'un personnel bénéficiant d'une formation appropriée; et (e) le recours à un message de recrutement précis. (III-A)

13. Un consentement éclairé visant le prélèvement et la mise en banque du sang de cordon ombilical devrait être obtenu dans le cadre des soins prénatals, avant le début du travail, et être suivi d'une confirmation du consentement à la suite de l'accouchement. (III-B)

14. Le maintien d'un lien entre les unités de sang de cordon ombilical et leurs donneurs est recommandé, et ce, afin d'assurer l'innocuité du produit. Des politiques concernant la divulgation des résultats d'analyse anormaux aux parents

donneurs devraient être élaborées. La confidentialité des résultats d'analyse et le respect de la vie privée des donneurs doivent être assurés. (III-C)

15. Les banques commerciales de sang de cordon ombilical devraient être soumises à une réglementation rigoureuse, et ce, afin d'assurer (a) le caractère équitable des pratiques quant à la promotion et à l'établissement des prix; (b) la transparence des relations financières; (c) le respect de normes approuvées en matière de conservation et d'utilisation du sang de cordon ombilical mis en banque; et (d) la compréhension, par les parents et les fournisseurs de soins, des différences entre les dons autologues et allogéniques et entre les banques publiques et privées. (III-B)

16. Des politiques et des procédés doivent être élaborés, par les établissements de soins périnatals et les autorités nationales en matière de santé, afin d'assurer la disponibilité de services publics et privés de mise en banque de sang de cordon ombilical pour les femmes enceintes qui en font la demande dans le cadre des soins prénatals qui leur sont offerts. (III-C)

RÉFÉRENCES

1. Armitage JO. « Bone marrow transplantation », *N Engl J Med*, vol. 330, 1994, p. 827–38.
2. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D et coll. « Human umbilical cord blood as a potential source of transplantation hematopoietic stem/progenitor cells », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 86, 1989, p. 3828–32.
3. Lewis ID. « Clinical and experimental uses of umbilical cord blood », *Intern Med J*, vol. 32, 2002, p. 601–9.
4. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. « Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease », *Lancet*, vol. 346, 1995, p. 214–9.
5. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC et coll. « Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients », *N Engl J Med*, vol. 335, 1996, p. 157–66.
6. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NKC et coll. « Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease », *Blood*, vol. 88, 1996, p. 795–802.
7. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R et coll. « Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors », *N Engl J Med*, vol. 337, 1997, p. 373–81.
8. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR et coll. « Outcomes of 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors », *N Engl J Med*, vol. 339, 1998, p. 1565–77.
9. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM et coll. « Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling », *N Engl J Med*, vol. 342, 2000, p. 1846–54.
10. Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, Heilman D, Broxmeyer HE, Emanuel D et coll. « Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor blood transplantation », *Blood*, vol. 96, 2000, p. 2703–11.
11. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C et coll. « Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord

- blood transplants in children with acute leukemia », *Blood*, vol. 97, 2001, p. 2962–71.
12. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE et coll. « Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors », *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 1815–22.
 13. Barker JN, Davies SM, Defor T, Ramsay NKC, Weisdorf DJ, Wagner JE. « Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis », *Blood*, vol. 97, 2001, p. 2957–61.
 14. Wagner JE, Barker JN, Defor T, Baker KS, Blazar BR, Eide C et coll. « Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival », *Blood*, vol. 100, 2002, p. 1611–8.
 15. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, Takahashi TA, Kai S, Kato S et coll. « The Japanese cord blood bank network experience with cord blood transplantation from unrelated donors for haematological malignancies: an evaluation of graft-versus-host disease prophylaxis », *Br J Haematol*, vol. 120, 2003, p. 516–22.
 16. Bone Marrow Donors Worldwide. *Annual Report 2003*. Disponible en ligne au <www.bmdw.org>. Site Web consulté le 28 octobre 2003.
 17. 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 », *Can Med Assoc J*, vol. 168, 2003, p. 695–8.
 18. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont), Groupe Communication Canada Inc., 1994, p. xxxvii.
 19. Ende M, Ende N. « Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood », *Virginia Med Monthly*, vol. 99, 1972, p. 276–80.
 20. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A et coll. « Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling », *N Engl J Med*, vol. 321, 1989, p. 1174–8.
 21. Réunion entre la Société canadienne de la Croix-Rouge et Santé Canada sur la mise en banque du sang de cordon ombilical. Le 17 septembre 1997. Toronto (Ont.).
 22. Rubinstein P, Stevens CE. « Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results », *Baillieres Best Pract Clin Haematol*, vol. 13, 2000, p. 565–84.
 23. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, Barragan F et coll. « Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies », *Blood*, vol. 98, 2001, p. 2332–38.
 24. Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takahashi T, Ishii K, Uchimarum K et coll. « Unrelated cord blood transplantation in adult patients with hematological malignancy: a single institution experience », *Blood*, vol. 98 (suppl. 1), 2001, p. 665A.
 25. Rocha V, Arcese W, Sanz G, Laporte JP, Takahashi T, Fernandez V et coll. « Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant in adults with hematologic malignancies », *Blood*, vol. 96 (suppl. 1), 2000, p. 587a.
 26. Devine SM, Lazarus HM, Emerson SG. « Clinical application of hematopoietic progenitor cell expansion: current status and future prospects », *Bone Marrow Transplant*, vol. 31, 2003, p. 241–52.
 27. Weinreb S, Delgado JC, Clavijo OP, Yunis EJ, Bayer-Zwirello L, Polansky L et coll. « Transplantation of unrelated cord blood cells », *Bone Marrow Transplant*, vol. 22, 1998, p. 193–6.
 28. Barker JN, Weisdorf DV, Defor TE. « Impact of multiple unit unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults: preliminary analysis of safety and efficacy », *Blood*, vol. 98, 2001, p. 2791.
 29. Alberta Cord Blood Bank. *Help the ACBB*. Disponible en ligne au <www.acbb.ca>. Site Web mis à jour le 17 octobre 2003. Consulté le 28 octobre 2003.
 30. Hows JM. « Status of umbilical cord blood transplantation in the year 2001 », *J Clin Pathol*, vol. 54, 2001, p. 428–34.
 31. Kline RM. « Whose blood is it anyway? », *Sci Am*, vol. 284, 2001, p. 42–9.
 32. Annas GJ. « Waste and longing: the legal status of placental-blood banking », *N Engl J Med*, vol. 340, 1999, p. 1521–4.
 33. Danzer E, Holzgreve W, Troeger C, Kostka U, Steimann S, Bitzer J et coll. « Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation », *Transfusion*, vol. 43, 2003, p. 604–8.
 34. Fraser JK, Cairo MS, Wagner EL, McCurdy PR, Baxter-Lowe LA, Carter SL et coll. « Cord Blood Transplantation Study (COBLT): cord blood banks standard operating procedures », *J Hematother*, vol. 7, 1998, p. 521–61.
 35. 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*, vol. 188, 2003, p. 503–9.
 36. Ballen KK, Wilson M, Wu J, Ceredon AM, Hsieh C, Stewart FM et coll. « Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units », *Bone Marrow Transplant*, vol. 27, 2001, p. 7–14.
 37. Reed W, Smith R, Dekovic F, Lee JY, Saba JD, Trachtenberg E et coll. « Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and non-malignant disease », *Blood*, vol. 101, 2003, p. 351–57.
 38. Bertolini F, Lazzari L, Lauri E, Corsini C, Castelli C, Gorini F. « Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood », *J Hematother*, vol. 4, 1995, p. 29–35.
 39. Grisaru D, Deutsch V, Pick M, Fait G, Lessing JB, Dollberg S et coll. « 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*, vol. 180, 1999, p. 1240–3.
 40. Elchalal U, Fasouliotis SJ, Shtockheim D, Brautbar C, Schenker JG, Weinstein D et coll. « Postpartum umbilical cord collection for transplantation: a comparison of three methods », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, 2000, p. 227–32.
 41. Lasky LC, Lane TA, Miller VP, Lindgren B, Patterson HA, Haley NR et coll. « In utero or ex utero blood collection: which is better? », *Transfusion*, vol. 42, 2002, p. 1261–7.
 42. 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*, vol. 42, n° 2, 2002, p. 210–5.
 43. Solves P, Moraga R, Sancedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L et coll. « Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection », *Bone Marrow Transplant*, vol. 4, 2003, p. 269–73.
 44. Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AL, Tsoi WC. « Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, hematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulations and macroscopic clots », *Bone Marrow Transplant*, vol. 27, n° 2, 2001, p. 133–8.
 45. Surbek DV, Schonfeld 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*, vol. 22, 1998, p. 311–2.
 46. Surbek DV, Visca E, Steinmann C, Tichelli A, Schatt S, Haln S et coll. « 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*, vol. 183, 2000, p. 218–21.

47. Pafumi C, Farina M, Bandiera S, Cavallaro A, Pernicone G, Russo A et coll. « Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta », *Gynecol Obstet Invest*, vol. 54, 2002, p. 73–7.
48. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE. « Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 92, 1995, p. 10119–22.
49. Broxmeyer HE, Cooper S. « High-efficiency recovery of immature hematopoietic progenitor cells with extensive proliferative capacity in human cord blood cryopreserved for 10 years », *Clin Exp Immunol*, vol. 107, 1997, p. 45–53.
50. Broxmeyer HE, Srour EF, Hangoc G, Cooper S, Anderson SA, Bodine DM. « High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 100, 2003, p. 645–50.
51. American Association of Blood Banks. *Standards for hematopoietic progenitor cell services*, 2^e éd., Bethesda, MD : American Association of Blood Banks, 2000.
52. Sugarman J, Kaalund J, Kodish E, Marshall MF, Reisner EG, Wilford BS et coll. « Ethical issues in cord blood banking », *J Am Med Assoc*, vol. 278, 1997, p. 938–43.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Umbilical cord blood banking. Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 2*. Octobre 2001.
54. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. « Ethical reappraisal of 15 years of cord-blood transplantation », *Lancet*, vol. 361, 2003, p. 250–2.
55. Vawter DE, Rogers-Chrysler G, Clay M, Pittelko L, Therkelsen D, Kim D et coll. « A phased consent policy for cord blood donation », *Transfusion*, vol. 42, 2002, p. 1268–74.
56. American Academy of Pediatrics. « Cord blood banking for potential future transplantation: subject review », *Pediatrics*, vol. 104, 1999, p. 116–8.
57. Haley R, Harvath L, Sugarman J. « Ethical issues in cord blood banking: summary of a workshop », *Transfusion*, vol. 38, 1998, p. 367–73.
58. Pinch WJ. « Cord blood banking: ethical implications », *Am J Nurs*, vol. 101, 2001, p. 55–9.