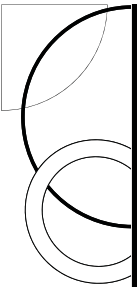


La biovigilance au pluriel: Passé, présent et Futur

Vincent Laroche, MD
Comité de biovigilance du Québec

L'EXPÉRIENCE QUÉBÉCOISE AVEC LES CELLULES SOUCHES



Objectifs

- Décrire le système de prélèvement et de distribution des cellules souches au Québec;
- Décrire le projet pilote réalisé au Québec,
 - les résultats obtenus
 - les plans futurs ;
- Partager une la vision des centres transplantateurs pour la biovigilance optimale pour les cellules souches.
 - perspectives?



Utilisations reconnues des cellules souches (CS)

- Support à la chimiothérapie haute dose (autogreffe)
 - Don autologue
 - CS obtenues par aphérèse >> moelle osseuse
- Immunothérapie en oncologie, hématologie, immunologie, maladie génétique (allogreffe)
 - Don apparenté par aphérèse ou moelle osseuse
 - Greffe allogénique apparentée
 - Greffe haploidentique apparentée
 - Greffe de sang cordon apparentée
 - Don non-apparenté par aphérèse ou moelle osseuse
 - Greffe non-apparentée
 - Greffe de sang cordon



Greffe de cellules souches au Québec

- 10 centres de greffe de cellules souches:
 - 2 centres pédiatriques
 - 8 centres adultes
- 6 centres de greffe de cellules souches de donneurs non-apparentés
 - 2 centres pédiatriques
 - 4 centres adultes
- 2 centres de collecte de donneurs non-apparentés (aphérèse ou moelle osseuse)



Greffe autologue

- Chaque centre est responsable de:
 - Évaluation du donneur (incluant tests de dépistage)
 - Collecte de cellules souches
 - Infusion des cellules souches
- Manipulation et cryopréservation des cellules souches:
 - 6 / 10 centres ont un laboratoire de cryopréservation
 - 4 / 10 centres qui font cryopréserver leurs greffons à HQ (Montréal)



Greffe allogénique apparentée

- Chaque centre est responsable de:
 - Recherche de donneurs familiaux
 - Typage HLA
 - Évaluation du donneur (incluant tests de dépistage)
 - Collecte des cellules souches
 - Manipulation du greffon si requis
 - Infusion des cellules souches
 - Fournir des données de suivi au CIBMTR



Greffe allogénique non-apparentée – centre transplanteur

- Donneurs adultes:
 - Recherche de donneurs est prise en charge par Héma-Québec sur demande du centre transplanteur
 - Responsabilités du centre transplanteur:
 - Sélection du donneur
 - Transport du greffon: coordination entre le centre transplanteur et HQ
 - Manipulation du greffon si requis
 - Infusion du greffon
 - Fournir des données de suivi au CIBMTR



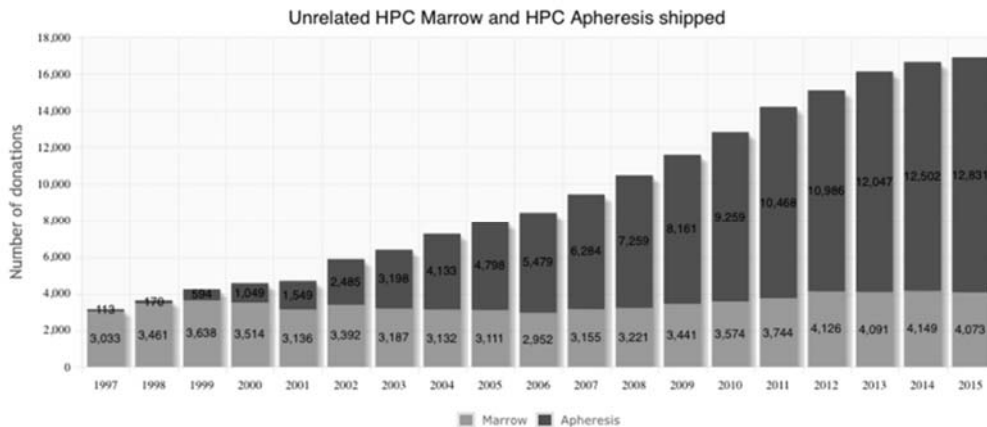
Greffe allogénique non-apparentée – centre collecteur

- Don par aphérèse ou moelle osseuse:
 - Identification du donneur fournie par Héma-Québec au centre collecteur
 - 2 centres « accrédités » pour l'évaluation et la collecte des donneurs québécois sélectionnés
 - Évaluation du donneur par centre collecteur
 - Transport du greffon: coordination entre le centre receveur et HQ
 - Suivi du donneur et documentation

Greffe allogénique non-apparentée

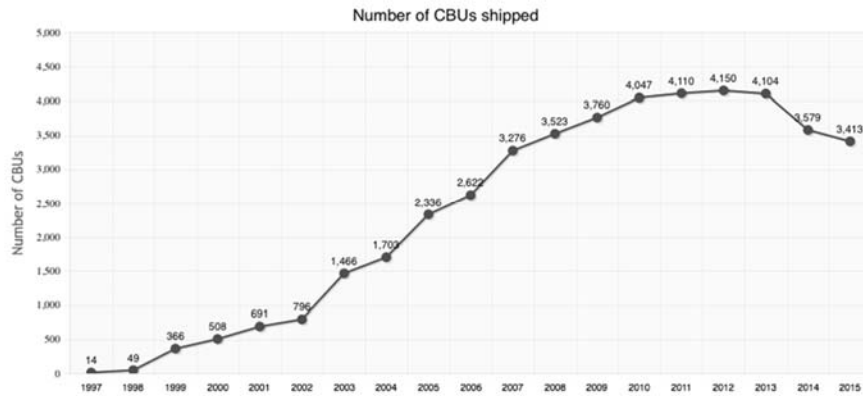
- Cellules souches issues du sang de cordon:
 - Recherche de dons coordonnée par HQ
 - Centre transplanteur responsable de:
 - Sélection des cordons
 - Organisation du transport du greffon
 - Décongélation, manipulation et infusion du greffon
 - Fournir des données de suivi au CIBMTR et à la banque de sang de cordon

Greffe non-apparentée – donneurs adultes World Marrow Donor Association



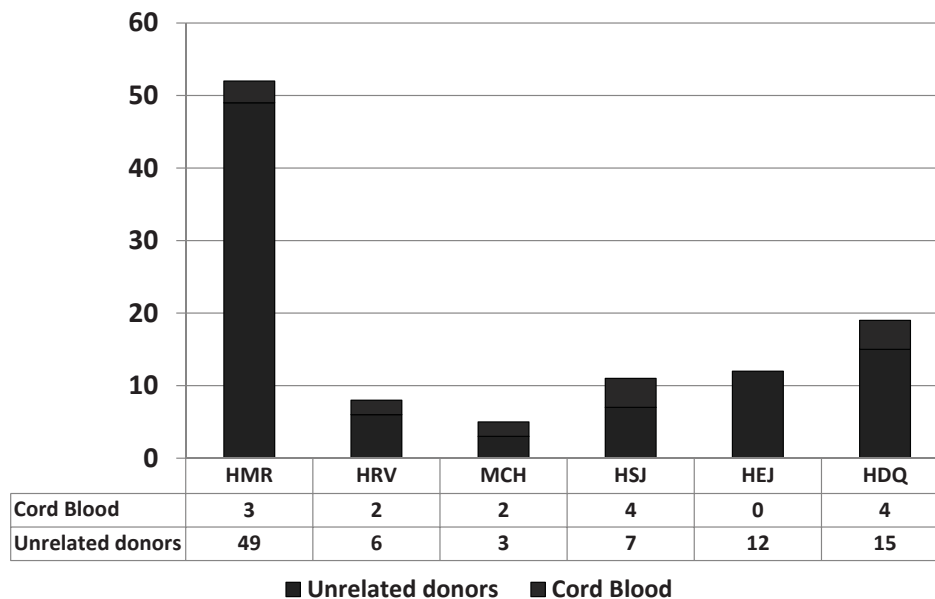
Greffe non-apparentée – sang de cordon

World Marrow Donor Association



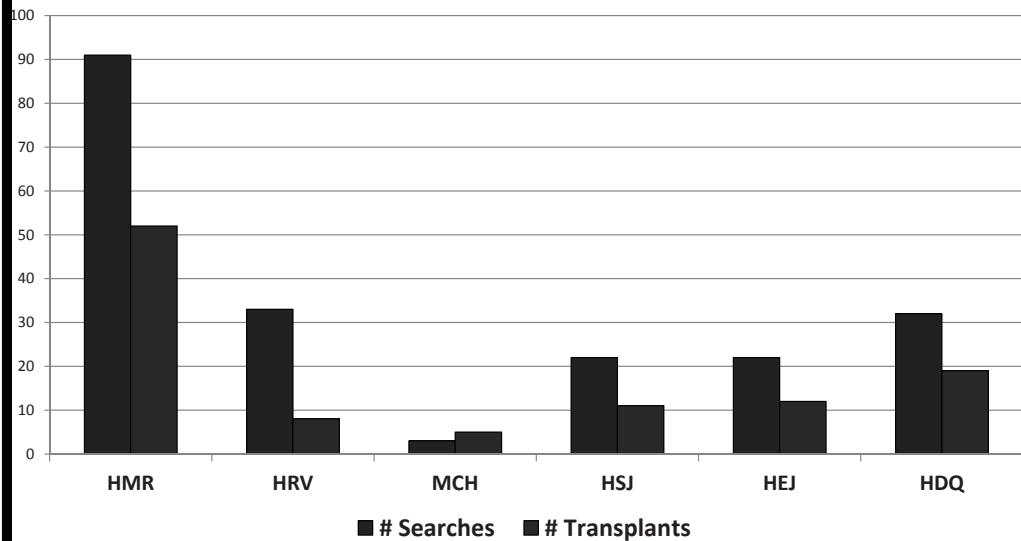
Greffes non-apparentés au Québec en 2015

Patients transplanted - Québec 2015



Nombre de recherche de donneurs non-apparentés

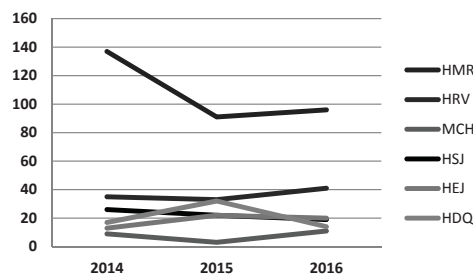
Searches vs # Transplants (2015)



Données fournies par Héma-Québec

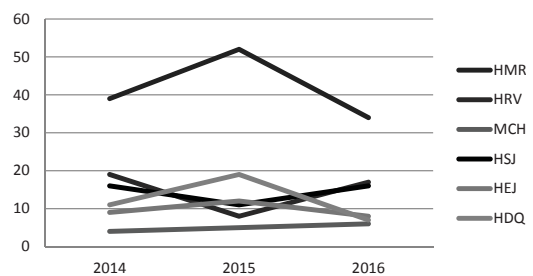
Tendance – greffes non-apparentées par centre

Recherches



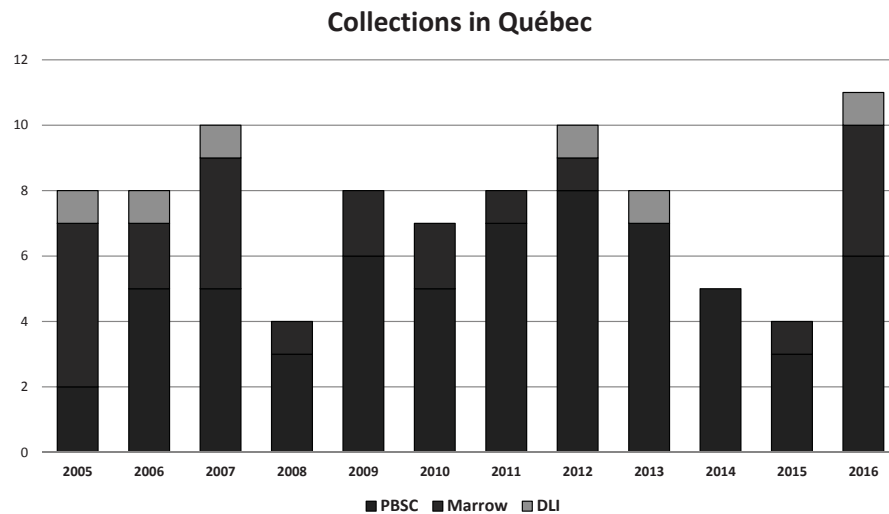
Données 2016 incomplètes

Greffes non-apparentées au Québec



Données fournies par Héma-Québec

Collecte de donneurs non-apparentés



Données 2016 incomplètes

Données fournies par Héma-Québec

Dr Vincent Laroche
Dr Gilles Lambert
M. Martin Gauthier
Comité de biovigilance du Québec

PROJET PILOTE SUR LES RÉACTIONS INFUSIONNELLES

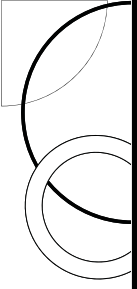
Mandat du comité d'hémovigilance

- Examiner et suivre les données recueillies par le système québécois de surveillance des effets indésirables associés à la transfusion chez les receveurs ;
- Examiner et suivre les données concernant les donneurs ;
- Examiner et suivre les données épidémiologiques et l'information scientifique récente sur les produits sanguins, leurs dérivés et substituts de même que sur les cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation ;
- Réviser régulièrement la littérature pertinente ;
- Émettre des avis sur l'état des risques reliés à la transfusion sanguine et à la greffe de cellules, tissus et organes, notamment au regard des infections transmissibles existantes ou en émergence ;
- Émettre les avis appropriés afin de mieux coordonner les activités de surveillance ;
- Faire annuellement au ministre un état de situation sur la sécurité du système de sang et les greffes de cellules, tissus et organes.

TABLE I. Summary of Five Cases of Severe Cardiovascular Reactions to UCB Infusion

Case	1	2	3	4	5	6
Authors	This report	NMDP case 1	NMDP case 2	NMDP case 3	NMDP case 4	Petropou et al.
Age	50	44	65	34	20	60
Gender	Male	Female	Male	Female	Female	Not specified
Diagnosis	Transformed mycosis fungoides	Burkitt lymphoma	Acute myeloid leukemia, myocardial infarct	Acute myeloid leukemia	Hodgkin's lymphoma	Atypical chronic myeloid leukemia
Transplant conditioning	Flu/cyclo/TBI	Flu/cyclo/TBI	Flu/cyclo/TBI	Flu/cyclo/TBI	Not reported	Flu/cyclo/TBI
Washed or unwashed	Unwashed	Unwashed	Unwashed	Reconstituted with dextran/albumin 1:4	First bag: unmanipulated; Second and third bag: resuspended in albumin/dextran	Centrifuged and resuspended
Volume	262 mL	First: 251 mL Second: 52 mL	First: 200 mL Second: 50 mL	500 mL	First: 50 mL Second: not reported Third: 114 mL	175 mL
Onset	During first and second infusions	During first and second infusions	During first infusion	During first and second infusions	During first, second and third infusions	15 min
Clinical findings	Chest pain, nausea, hypertension, hypoxia, pul edema, raised troponin, and acute renal failure	Chest pain, hypoxia, pul edema, raised troponin, and acute renal failure	Chest pain, hypoxia, pul edema, raised troponin, and acute renal injury	Chest pain, nausea, hypoxia, pul edema, and raised troponin	Chest pain, nausea, hypertension, hypoxia, pul edema, raised troponin, and acute renal injury	Abdominal pain, nausea, hypertension, raised troponin, and normal coronary angiogram
Organ involvement	Heart Lungs Kidneys	Heart Lungs Kidneys	Heart Lungs Kidneys	Heart Lungs	Heart Lungs Kidneys	Heart
Contains dextran	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Probably
Outcome	Engraftment day 37. Patient died with sepsis, gastrointestinal GVHD, and hepatic failure at day 57*	Recovery, with slightly elevated creatinine status	Complete recovery, 23 days later, patient died from cardiac failure, complicated by sepsis and renal failure*	Complete recovery. Engraftment with no further cardiac events	As of 8/12/09 patient doing well. No further complaints	Complete recovery. Patient died several weeks after the transplantation from multiorgan failure*

Flu, fludarabine; cyclo, cyclophosphamide; TBI, total body irradiation.
*No autopsy data is available for these patients.



Projet pilote

1. Analyser les formulaires de déclarations de différents centres transplantateurs;
2. Élaborer une base de données;
3. Recueillir l'ensemble des déclarations sur une période d'un an et en faire l'analyse;
 1. Qualité de l'information à partir des formulaires locaux
 2. Établir un cahier de définitions

◦ MÉTHODES

Symposium québécois sur les cellules souches 24 septembre 2012

Dr Vincent Laroche



Biovigilance: les réactions à l'infusion des cellules souches hématopoiétiques



Méthodes - suite

- Réactions infusionnelles identifiées et documentées par l'infirmière qui infuse le greffon.
 - Déclarations complétées sont révisées par l'équipe d'assurance-qualité.
- Un comité d'adjudication a été formé pour:
 - Réviser la littérature;
 - Proposer des définitions de réactions infusionnelles
 - Réviser les déclarations de réactions infusionnelles et classer les réactions • selon les définitions proposées.
- Pour pouvoir calculer des taux de réactions, le nombre total d'infusion de cellules souches a été extrait du système d'information des banques de sang (et laboratoires de greffe) TRACELINE.
- Résultats ont été présentés et discutés avec les centres transplantateurs après l'analyse.



• DÉFINITIONS



Intervalle de temps

- Survenue de symptômes ou signes pendant l'infusion ou jusqu'à 1h après la fin de l'infusion



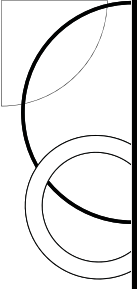
Syndromes

- Réactions liées à l'agent cryoprotecteur
- **Syndrome cardio-respiratoire associé à l'infusion de cellules souches**
- Arrythmie cardiaque
- Hypotension post-transfusionnelle
- Hypertension post-transfusionnelle
- Réaction hémolytique aiguë
- Réaction fébrile non hémolytique
- Réaction allergique (mineure et majeure)
- Dyspnée post-infusionnelle
- Contamination bactérienne
- Condition sous-jacente



Attributs

- Niveaux de sévérité
- Conséquences
- Imputabilité



Choix du dénominateur pour le calcul de taux

- Infusion =
 - un même produit divisé en plusieurs sacs, qu'il soit administré en une seule journée, à deux ou trois moments dans la même journée ou même sur 2 jours consécutifs.
 - On considérera 2 infusions celles qui impliquent deux dons distincts, comme avec les greffe de 2 sang de cordon ou même une greffe autologue avec 2 dons collectés par deux mobilisations

◦ **RÉSULTATS**

Reaction types	Autologous PB HPC			Allogeneic PB HPC			Allogeneic Marrow HPC			Cord Blood HPC			Total		
	Nb	Rate	Ratio	Nb	Rate	Ratio	Nb	Rate	Ratio	Nb	Rate	Ratio	Nb	Rate	Ratio
Incorrect HPC product infused	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
Infusion error	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
Reactions	20	13245,0	1 : 8	13	17333,3	1 : 6	1	6250,0	1 : 16	1	5555,6	1 : 18	35	13461,5	1 : 7
DMSO toxicity	13	8609,3	1 : 12	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	13	5000,0	1 : 20
Cardiorespiratory syndrome	1	662,3	1 : 151	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	2	769,2	1 : 130
Post-infusion hypotension	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
Post-infusion hypertension	1	662,3	1 : 151	3	4000,0	1 : 25	1	6250,0	1 : 16	0	0,0	-	5	1923,1	1 : 52
Cardiac arrhythmia	0	0,0	-	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Acute hemolytic reaction	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
Non-hemolytic febrile reaction	1	662,3	1 : 151	6	8000,0	1 : 13	0	0,0	-	1	5555,6	1 : 18	8	3076,9	1 : 33
Minor allergic reaction	1	662,3	1 : 151	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	2	769,2	1 : 130
Major allergic reaction	0	0,0	-	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Post-infusional dyspnea	2	1324,5	1 : 76	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	2	769,2	1 : 130
Bacterial contamination	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
Volume overload	1	662,3	1 : 151	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Other reactions	30	19867,5	1 : 5	14	18666,7	1 : 5	2	12500,0	1 : 8	1	5555,6	1 : 18	47	18076,9	1 : 6
Cough	13	8609,3	1 : 12	2	2666,7	1 : 38	1	6250,0	1 : 16	0	0,0	-	16	6153,8	1 : 16
Nausea or vomiting	5	3311,3	1 : 30	6	8000,0	1 : 13	0	0,0	-	0	0,0	-	11	4230,8	1 : 24
Abdominal cramps	1	662,3	1 : 151	3	4000,0	1 : 25	0	0,0	-	0	0,0	-	4	1538,5	1 : 65
Tingling	6	3973,5	1 : 25	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	6	2307,7	1 : 43
Hot flash	3	1986,8	1 : 50	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	3	1153,8	1 : 87
Bronchospasm	0	0,0	-	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Headache	0	0,0	-	0	0,0	-	1	6250,0	1 : 16	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Goosebumps, vertigo	1	662,3	1 : 151	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Isolated desaturation at 86%	0	0,0	-	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Respiratory distress	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1	5555,6	1 : 18	1	384,6	1 : 260
Vasovagal reaction	1	662,3	1 : 151	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Isolated wheezing	0	0,0	-	1	1333,3	1 : 75	0	0,0	-	0	0,0	-	1	384,6	1 : 260
Total	50	33112,6	1 : 3	27	36000,0	1 : 3	2	12500,0	1 : 8	3	16666,7	1 : 6	82	31538,5	1 : 3

Résultats - suite

- Proportion de toutes les réactions infusionnelles (82/260) = 1:3
 - Ratio de réaction au cryoprotecteur (13/151) = **1:12**
 - Ratio de réactions cardiorespiratoires (2/260) = **1:130**
 - Ratio de toutes les réactions à un produit d'aphérèse en greffe allogénique(1/75) = **1:75**
- Ratio de toutes les réactions à un produit d'aphérèse en greffe autologue(1/151) = **1:151**
- Ratio d'arythmie cardiaque (1/260) = **1:260**




Leçons

1. Pour pouvoir appliquer de manière rigoureuse les définitions nosologiques, on doit avoir accès à suffisamment de détails cliniques sur l'infusion;
 - Ouverture des centres transplansteurs pour utiliser un "formulaire" d'infusion standardisé?
2. On ne peut extraire directement de Traceline le nombre d'infusion;



Plans futurs

- Création d'un formulaire provincial d'infusion de cellules souches et de déclaration de réactions infusionnelles
- Créer un mécanisme pour obtenir annuellement le nombre d'infusion de cellules souches par centre transplantateur
- Préciser les acteurs qui feront l'adjudication, la validation et la publication des résultats
- Devrait-on éventuellement inclure d'autres effets adverses non liés à l'infusion elle-même?



Vision des centres transplanteurs pour la biovigilance optimale des cellules souches

- Cible en mouvement
 - Réactions infusionnelles ne représentent qu'une portion des effets potentiels à surveiller
- Éviter la duplication
 - Obligation réglementaire de Santé Canada
 - Surveillance par les registres internationaux
- Ne pas surveiller pour surveiller
 - Peut-on améliorer la sécurité des cellules souches, des patients greffés par les mesures de surveillance?



Remerciements

- Groupe de travail sur le projet pilote:
 - Directeurs et coordonatrices / coordonateurs de tous les centres transplanteurs;
 - M. Martin Gauthier, MSSSQ
 - Dr Gilles Lambert, INSPQ
- Héma-Québec:
 - Mme Marie-Claire Chevrier
 - Mme Susie Joron
- CHU de Québec
 - Mme Johanne Fortier
 - M. Rémy Angers
 - Mme Sylvie Carrier