



CIRCULAIRE D'INFORMATION

Utilisation de composants sanguins humains

Cellules progénitrices hématopoïétiques de sang de cordon ombilical

Cette circulaire offre des informations concernant le produit suivant :

• Cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH) de sang de cordon

Chaque unité de sang de cordon est associée à un numéro d'identification (CBU ID) qui correspond au numéro d'identification du donneur (DIN).

Composition et propriétés

Ce produit contient des CPH prélevées dans le **sang de cordon** et le placenta immédiatement après l'accouchement. Le sang de cordon est drainé par gravité dans une poche de collecte stérile renfermant un maximum de 29 ml d'une solution anticoagulante de citrate-phosphate-dextrose (CPD). Le sang de cordon est enrichi en leucocytes (appauvri en globules rouges et en plasma) par centrifugation. Les unités de sang de cordon produites à l'aide de la méthode Sepax (Cytiva) sont traitées avec une solution d'hydroxyéthylamidon (HEA 6 %) avant d'être congelées à une température contrôlée. Les unités de cordon produites à l'aide de la méthode AXP® II (ThermoGenesis Corp.) sont traitées avec une solution d'hydroxyéthylamidon (HEA). Les **CPH de sang de cordon** peuvent contenir des quantités résiduelles de la solution anticoagulante de CPD. La solution de cryopréservation utilisée se compose de diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10 % et de dextran 40 à 1 %. Les **CPH de sang de cordon** sont traitées et cryoconservées dans les 48 heures suivant leur prélèvement.

Remarques : 1. La solution anticoagulante de CPD contient de l'acide citrique monohydraté (*acidum citricum monohydricum*), du citrate trisodique déshydraté (*natrii citras dihydricus*), du dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (*natrii dihydrogenophosphas dihydricus*) et du glucose monohydraté (*glucosum monohydricum*). 2. Pour plus d'informations sur les méthodes de production utilisées, veuillez vous référer au rapport sur les unités de sang de cordon (*CBU Report*).

Critères du contrôle de qualité

Critères de qualité auxquels chaque unité de **CPH de sang de cordon** doit répondre :

- $\geq 50 \times 10^7$ cellules nucléées totales;
- $\geq 1,25 \times 10^6$ cellules CD34+ viables;
- ≥ 85 % de cellules nucléées viables lors de la cryopréservation.

La numération des cellules nucléées totales de chaque unité de **CPH de sang de cordon** avant la cryopréservation est inscrite sur l'étiquette définitive du produit et dans la documentation d'accompagnement.

Avant d'être cryoconservées, les **CPH de sang de cordon** sont soumises aux analyses suivantes :

- groupe sanguin ABO;
- rhésus;
- anomalies de l'hémoglobine;
- typage HLA;
- analyses de contrôle de la qualité : numération des cellules nucléées totales et des CD34+ viables, viabilité des cellules (cellules nucléées totales, CD45 et CD34);
- la numération des unités formatrices de colonies est réalisée sur un échantillon après traitement du sang de cordon. Les troupes d'analyse d'unités formatrices de colonies sont uniquement destinées à la recherche.

Une fraction du sous-produit de plasma et de globules rouges recueilli après le traitement est soumise à un test microbiologique au moyen d'un système de détection microbienne afin de détecter une éventuelle

contamination par des agents microbiens (bactéries aérobies et anaérobies, champignons).

Avant la distribution, une fraction de l'unité de sang est décongelée et analysée pour déterminer la numération des cellules nucléées totales et des CD34+ viables, la viabilité des cellules (cellules nucléées totales, CD45 et CD34) et la numération des unités formatrices de colonies. Les résultats obtenus doivent être ≥ 70 % de viabilité pour les CD34.

Un échantillon du sang de la mère est soumis aux tests de dépistage suivants, dont les résultats doivent être négatifs :

- recherche d'anticorps et d'antigènes associés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2);
- recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC), le virus humain T-lymphotrope de types I et II (HTLV-I/II) et l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B (AgHBc);
- recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs);
- recherche d'ARN viral (VIH-1, VHC et virus du Nil occidental [VNO]);
- recherche d'ADN du virus de l'hépatite B;
- dépistage de la syphilis;
- recherche d'anticorps dirigés contre *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*; parasite responsable de la maladie de Chagas) lorsque le *Questionnaire médical pour le don de sang de cordon ombilical* fait état d'un risque accru de la maladie chez la donneuse.

L'échantillon de sang maternel fait également l'objet d'un test de dépistage du cytomégalovirus. Le résultat peut être positif ou négatif.

La sélection des futures mères qui souhaitent donner le sang de cordon de leur bébé se fait grâce au *Questionnaire médical pour le don de sang de cordon ombilical*, qui s'appuie sur le *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*.

Conditionnement

Les unités de **CPH de sang de cordon** produites à l'aide de la méthode Sepax (Cytiva) sont conditionnées selon une configuration 80/20 en différents compartiments de 20 ml et 5 ml. Les unités de sang de cordon produites à l'aide de la méthode AXP® II (ThermoGenesis Corp.) sont conditionnées en compartiments uniques de 25 ml. La viabilité et les propriétés des unités entreposées sont évaluées à l'aide de notre programme de stabilité.

Le polychlorure de vinyle (PVC) qui sert à la fabrication des poches de collecte, approuvées par Santé Canada, est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne. Le plastifiant qui entre dans la composition de ce type de sac est le DEHP. Il est à noter que les unités de **CPH de sang de cordon** peuvent contenir des phtalates.

Conservation et manipulation

Les unités de **CPH de sang de cordon** sont conservées dans la Banque de sang de cordon de la Société canadienne du sang dans de l'azote liquide à -196 °C. Aucune date de péremption n'est attribuée aux unités, car la Banque surveille leur viabilité et le maintien de leurs propriétés grâce à un programme de stabilisation. Ce programme est conforme à l'article 35 du *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*. Les unités sont ensuite expédiées aux centres de greffe dans un contenant isotherme à sec et sécurisé.

Tous les échantillons de sang (de la mère et du cordon ombilical) sont entreposés à ≤ -150 °C. Ils sont fournis « tels quels » aux centres de greffe; la Société canadienne du sang n'offre aucune garantie quant à leur qualité marchande ou à leur adéquation à un usage ou à un test particulier.

Dès réception de la commande, le personnel du centre de greffe doit inspecter les contenants de transport pour s'assurer :

- que leur sceau de sécurité est intact;
- qu'ils ne présentent aucune fissure, ni fuite ni aucun signe de condensation excessive.

Si le contenant de transport est endommagé, il faut en aviser le Registre de donneurs de cellules souches de la Société canadienne du sang dans les plus brefs délais. Les directives concernant le signalement des problèmes ou autres inquiétudes liés au produit ou à son contenant figurent sur l'accusé de réception (*CBU Receipt*) qui accompagne le produit.

On recommande aux centres de greffe d'observer les directives suivantes pour la réception et la manipulation du contenant de transport à sec et des **CPH de sang de cordon** :

- maintenir le contenant en position verticale;
- manipuler le contenant avec précaution, en évitant les chocs, les mouvements brusques et l'entreposage du produit à des températures extrêmes;
- pour ouvrir le contenant, retirer le sceau de sécurité et le couvercle. La cassette métallique qui renferme les unités de **CPH de sang de cordon** doit être manipulée avec soin pour éviter d'endommager le produit;
- retirer les unités de **CPH de sang de cordon** du contenant de transport et les entreposer à une température ≤ -150 °C;
- les centres de greffe doivent respecter leurs politiques et procédures internes sur la manipulation sécuritaire des produits de thérapie cellulaire cryoconservés.

Propriétés

Les **CPH de sang de cordon** ont la capacité de repeupler la moelle osseuse du receveur, de s'autorenouveler indéfiniment et d'évoluer en cellules matures dans le sang et le système immunitaire.

Indications

Les **CPH de sang de cordon** peuvent être utilisées dans le traitement de diverses maladies hématologiques malignes et affections non malignes (p. ex., leucémie, lymphome, myélome multiple, hémoglobinopathie, trouble métabolique héréditaire) ou administrées après une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement contre le cancer. Le receveur peut parfois profiter de l'effet bénéfique de la réaction du greffon contre la tumeur, lequel contribue à éradiquer les cellules malignes encore présentes suivant la transfusion de **CPH de sang de cordon** allogène provenant de donneuses non apparentées.

Contre-indications

Certaines contre-indications sont imposées en vertu des politiques et protocoles des centres de greffe. Par exemple, l'utilisation des **CPH de sang de cordon** pourrait être contre-indiquée chez les patients qui présentent une intolérance ou une hypersensibilité connue au diméthylsulfoxyde, au citrate-phosphate-dextrose, à l'hydroxyéthylamidon ou au dextran 40.

Mises en garde et précautions

L'identité du patient doit être dûment vérifiée avant la transfusion.

LA RIGOREUSE SÉLECTION DES DONNEUSES ET LES ANALYSES DE LABORATOIRE N'ÉLIMINENT PAS ENTIÈREMENT LES RISQUES DE TRANSMISSION D'AGENTS INFECTIEUX AYANT FAIT L'OBJET D'UN TEST DE DÉPISTAGE NI LE RISQUE DE TRANSMISSION D'AGENTS PATHOGÈNES INCONNUS OU POUR LESQUELS IL N'EXISTE AUCUN TEST DE DÉPISTAGE.

Les **CPH de sang de cordon** pourraient renfermer des résidus d'antibiotiques si le fœtus a été exposé à des antibiotiques. Les patients ayant déjà fait des réactions allergiques à des antibiotiques doivent donc être placés en observation après l'administration de ce produit. Par ailleurs, les résultats du test de stérilité pourraient être faussés si le fœtus a été exposé à des antibiotiques.

Comme les matières utilisées ne sont pas garanties sans latex, la Banque de sang de cordon de la Société canadienne du sang ne peut affirmer que le produit ne contient pas de latex.

Décongélation et administration

Le produit doit être décongelé, dilué ou lavé, et administré conformément aux politiques et aux procédures des centres de greffe pour la manipulation des produits cryoconservés. Pour plus d'informations, se reporter aux recommandations de la Société canadienne du sang concernant la préparation du sang de cordon pour la transfusion. Des copies peuvent être envoyées sur demande au Registre de donneurs de cellules souches de la Société canadienne du sang.

Important :

- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire pour administrer les **CPH de sang de cordon**.
- Les **CPH de sang de cordon** peuvent être administrées à l'aide d'un dispositif muni d'un filtre de 170 à 260 microns conçu pour retenir les caillots et les débris cellulaires.
- Bien mélanger les **CPH de sang de cordon** avant l'administration.
- Ne pas irradier les **CPH de sang de cordon**.
- Aucun médicament ni soluté ne doit être ajouté aux **CPH de sang de cordon** ni transfusé par la même tubulure, à l'exception d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (USP) ou d'autres solutés approuvés par l'établissement.
- Ajuster le débit de transfusion en fonction des facteurs cliniques et du volume du produit à administrer conformément aux politiques et protocoles en vigueur.

Le Registre de donneurs de cellules souches de la Société canadienne du sang doit être avisé de tout retard imprévu exigeant le report de la transfusion du produit. Une fois décongelées, les unités de **CPH de sang de cordon** ne doivent pas être recongelées.

Avec la collaboration de partenaires du milieu clinique, le Registre de donneurs de cellules souches de la Société canadienne du sang assure le suivi de l'ensemble des greffes de sang de cordon. Par conséquent, les centres de greffe sont tenus de retourner le rapport de décongélation et de transfusion (*Thawing and Infusion Report*) dûment rempli dans les plus brefs délais.

Réactions indésirables

La transfusion de sang de cordon peut provoquer des réactions indésirables de différents degrés de gravité : légères sans séquelle, pour les moins graves, et mortelles pour les plus graves. Si une réaction survient pendant la transfusion, il s'agit de l'évaluer pour savoir si la transfusion peut être poursuivie ou reprise sans risque. Il convient de signaler au Registre de donneurs de cellules souches de la Société canadienne du sang, ainsi qu'à tout organisme de réglementation pertinent, toute réaction susceptible d'être liée à la transfusion de **CPH de sang de cordon**, qu'elle soit survenue pendant ou après la transfusion. Pour plus d'informations, se reporter à la notice d'accompagnement du produit.

TABEAU 1 : Les réactions indésirables suivantes ont été signalées à la suite d'une transfusion de produits issus de sang de cordon.			
Réaction	Signes et symptômes	Étiologie	Remarques
Réaction toxique au diméthylsulfoxyde	Toux, rougissement, urticaire, hypertension, oppression thoracique et sibilances, nausées et vomissements, bradycardie et tachycardie	Réaction causée par la présence de diméthylsulfoxyde résiduel dans le produit.	Il s'agit de la complication la plus fréquente; le rinçage du produit ou l'administration d'antihistaminiques avant le traitement permet d'en réduire le risque ² .
Réaction du greffon contre l'hôte (RGCH)	Peut toucher la peau, le foie, les poumons, l'intestin, la moelle et, rarement, d'autres organes, à divers degrés	Les lymphocytes T viables transfusés se greffent aux tissus du receveur et réagissent contre les antigènes « étrangers » de celui-ci.	Les patients gravement immunodéprimés sont particulièrement exposés à ce type de réaction (aiguë ou chronique) ³ .
Allergie	Urticaire, prurit, rarement œdème facial ou glottique	Interaction entre des anticorps présents dans le plasma de la donneuse ou du receveur et une substance atopique.	L'administration d'antihistaminiques ou, dans les cas graves, de corticostéroïdes ou d'épinéphrine peut traiter les symptômes ^{2, 4} .
Anaphylaxie	Hypotension, bronchospasme, laryngospasme, dyspnée	Les patients souffrant d'un déficit en IgA et porteurs d'anticorps anti-IgA réagissent aux IgA présentes dans le plasma transfusé. Les patients sensibles à l'hydroxyéthylamidon ou au diméthylsulfoxyde contenu dans le produit sont aussi exposés à un risque d'anaphylaxie.	Traitement de soutien comprenant l'administration de soluté, de corticostéroïdes et d'épinéphrine; des manœuvres de réanimation cardiorespiratoire peuvent s'avérer nécessaires ^{2, 4} .
Réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique	Fièvre (élévation de la température de 1 °C ou plus), frissons	Diagnostic par élimination. Il convient de rechercher une réaction plus grave chez les patients ayant de la fièvre.	Les antipyrétiques permettent généralement de soulager les symptômes ^{2, 4} .
Surcharge circulatoire post-transfusionnelle (TACO)	Œdème pulmonaire et dyspnée	Réaction due à un volume ou débit de transfusion excessif.	Le risque est faible lors de la transfusion d'un faible volume de sang de cordon ^{2, 4} .
Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)	Détresse respiratoire aiguë survenant pendant la transfusion ou dans les 6 heures, hypoxie, nouvel épisode d'hypoxémie et nouveaux infiltrats pulmonaires bilatéraux visibles à la radiographie, mais aucun signe de surcharge circulatoire	Réaction associée à la présence d'anticorps dirigés contre les leucocytes de la donneuse ou du receveur.	Un traitement de soutien est indiqué ⁴ .
Réaction transfusionnelle hémolytique retardée	Faible fièvre sans cause apparente, baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, ictère léger, résultats positifs au test direct à l'antiglobuline, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH) ou de la bilirubinémie apparaissant de 2 à 14 jours suivant la transfusion	Réaction généralement liée à une réponse immunitaire anamnestic chez un patient ayant antérieurement développé des anticorps anti-érythrocytaires.	Un traitement de soutien est indiqué ^{2, 4} .
Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë	Symptômes pouvant apparaître dès les premières minutes de la transfusion : frissons, fièvre, céphalée, lombalgie, rougissement du visage, douleur thoracique, respiration rapide et laborieuse, hypotension, coagulation intravasculaire disséminée, choc, insuffisance rénale	Réaction attribuable à une incompatibilité ABO ou, moins fréquemment, à la présence d'anticorps anti-érythrocytaires rares. Rarement, la réaction est d'origine non immunologique et liée à un traumatisme mécanique/osmotique.	Un traitement de soutien est indiqué ^{2, 4} .
Contamination bactérienne	Fièvre, frissons, vomissements, hypotension grave, septicémie, choc	Présence de bactéries ou d'endotoxines dans le produit entraînant une infection ou une septicémie.	Traitement de soutien, évaluation des hémocultures et administration intensive d'antibiotiques à large spectre. Il convient de soumettre rapidement le reste du produit à une coloration de Gram et à une mise en culture microbienne ^{2, 4} .
Allo-immunisation contre des antigènes	Généralement asymptomatique et sans effets physiologiques	Peut survenir de façon imprévisible après l'administration du produit.	Une allo-immunisation contre les anticorps des leucocytes, des plaquettes ou des protéines plasmatiques peut être décelée au moyen de tests spécialisés ² .
Transmission d'une maladie infectieuse	Variables selon la maladie infectieuse	Transmission de la maladie non décelée au moyen des analyses décrites dans la présente circulaire.	Voir l'estimation des risques résiduels de transmission d'infections virales par voie transfusionnelle ⁹ .
Syndrome de prise de greffe	Durant la période suivant la greffe, fièvre et éruption cutanée survenant sans cause apparente; gain pondéral, hypoxémie et infiltrats pulmonaires en l'absence de surcharge liquidienne ou de cardiopathie	S. O.	Un traitement de soutien est indiqué; le recours à des stéroïdes et à la ventilation mécanique peut s'avérer nécessaire ^{7, 8} .

TABLEAU 1 : Les réactions indésirables suivantes ont été signalées à la suite de la transfusion de produits issus de sang de cordon			
Réaction	Signes et symptômes	Étiologie	Remarques
Échec de la greffe	Incapacité d'atteindre un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles > 500/ μ l dans les 42 jours suivant la greffe	Le phénomène de rejet immunologique constitue la cause principale de l'échec de la greffe.	Peut entraîner le décès du patient ^{7, 8} .
Cancer d'origine transfusionnelle	Syndrome lymphoprolifératif post-greffe (SLPG), affection de type lymphome sans atteinte ganglionnaire ou leucémie	Probablement attribuable à la transformation des cellules lymphoïdes de la donneuse par le virus d'Epstein-Barr (VEB).	On envisagera d'effectuer des tests de dépistage du VEB en série chez les groupes exposés à un risque élevé ^{7, 8} .
Transmission d'une maladie génétique rare	Variables selon la maladie	Transmission non décelée d'une maladie génétique ou susceptibilité au développement d'une maladie d'origine génétique en raison d'une expression ou d'une régulation anormale des gènes dans les cellules qui composent le produit.	Les manifestations cliniques importantes sont rares ^{5, 7} .
Saignement dû à un excès d'anticoagulant	Saignement ou tendance aux ecchymoses	Causés et/ou exacerbés par les traces d'anticoagulant ou la quantité résiduelle d'anticoagulant présentes dans la poche au moment de la collecte du sang de cordon et/ou administrées à la mère avant l'accouchement et la collecte du sang de cordon.	L'unité de sang de cordon recueillie est traitée, puis mise en suspension dans une solution différente avant le stockage, ce qui rend la quantité d'anticoagulant présente dans le produit très faible, voire négligeable.

Bibliographie

- CAN, Santé Canada. Direction générale des produits de santé et des aliments. *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*, DORS/2007-118. Dernière modification : 2020-02-04.
- AABB, FACT, ASBMT, et coll. *Circular of information for the use of cellular therapy products*. Bethesda (Maryland) : AABB, juin 2021.
- ZEISER, R., et BLAZAR, BR. Acute Graft-versus-Host disease-Biologic Process, Prevention and Therapy. *N Engl J Med*, 30 novembre 2017. 30;377(22):2167-2179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171820/>
- CLARKE, G., et CHARGE, S., réviseuses. *Guide de la pratique transfusionnelle*. Société canadienne du sang, 2019. Disponible à : <https://professionaleducation.blood.ca/fr>.
- CAN/CSA Z900.1-17. *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation : exigences générales*. Association canadienne de normalisation, novembre 2017.
- CAN/CSA Z900.2.5.-17. *Cellules lymphohématopoïétiques destinées à la transplantation*. Association canadienne de normalisation, novembre 2017.
- ClinImmune Labs, University of Colorado Blood Bank. HPC Cord Blood (notice d'accompagnement du produit). Version de juin 2012.
- New York Blood Centre, Inc. HEMACORD (notice d'accompagnement du produit). Disponible à : www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM279612.pdf.
- [Circulaire d'information, Culot globulaire PD en solution SAGM, Société canadienne du sang.](#)

Cette circulaire ne peut, ni totalement ni partiellement, être considérée ni interprétée comme une garantie explicite ou implicite de la sécurité ou de la conformité des unités de **CPH de sang de cordon** décrites lorsque celles-ci sont utilisées à bon escient. Il faut tenir compte des indications particulières pour éviter une transfusion inappropriée.

Registre de donneurs de cellules souches
de la Société canadienne du sang
1800, promenade Alta Vista
Ottawa ON K1G 4J5
CANADA
Tél. : 1-613-739-2435 Fax : 1-613-739-2275
N° d'urgence : 1-613-260-6800

IM-00036 (2023-11-12)

La présente circulaire sert de complément aux étiquettes apposées sur les unités de **CPH de sang de cordon** (donneuses non apparentées) ayant fait l'objet d'une manipulation minimale. Elle contient des renseignements généraux destinés aux médecins amenés à administrer ce produit. Ce produit et son étiquetage, de même que ses processus de fabrication et de distribution, sont conformes au Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation¹ émis par Santé Canada.

Certains renseignements ont été repris de la circulaire d'information intitulée *Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products*, produite par l'AABB avec l'aimable autorisation de cette dernière.