

Dr. Michel JEANNE
Directeur Adjoint EFS-AL



Les Nouveaux Produits Sanguins

R.E.H.A.L. : 4^{ème} journée « actualités et perspectives »

H. Xavier Arnozan – 23 Novembre 2006

- **Arrêté du 19 juillet 2005 modifiant l'arrêté du 29 avril 2003 :**
 - Fixant la liste et les caractéristiques des Produits Sanguins labiles (P.S.L.)
 - Tient compte de la transposition dans le droit français de la Directive Européenne 2004/33/CE du 22.03.2004.

- **Conformément à l'article L. 122168 du code de la santé publique :**
 - La liste des PSL comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine est fixée par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'AFSSAPS, après avis de l'EFS.
 - Cette liste fait état de tous les PSL destinés à un usage thérapeutique direct et du plasma pour fractionnement exclusivement réservé à la fabrication des médicaments dérivés du sang.
 - Ces PSL sont préparés selon les Bonnes pratiques Transfusionnelles dont les principes sont définis par un règlement établi par l'AFSSAPS après avis de l'EFS, homologué par le ministre chargé de la santé (JO du 10.11.2006 : Décision du 6 novembre 2006 sur les BPT).

Modification d'anciennes caractéristiques

- **Sang total et concentrés de globules rouges :**
 - « La température du produit doit être maintenue entre +2°C et +6°C pendant la durée de conservation ». « Si une phase de transport intervient..., la température du produit maintenue entre +2°C et +10°C, ... ne doit pas dépasser 24 heures ».
 - « A la fin de la durée de conservation, le taux d'hémolyse dans le produit est inférieur à 0,8% de la masse globulaire.

- **Concentrés plaquettaires :**
 - A la fin de la durée de conservation, son pH corrigé à 22°C est compris entre 6,4 et 7,4 ».
 - Cryoconservation pour le CPA phénotypé, la durée maximale de conservation, à une température inférieure à -130°C reste de 3 ans.

Modification d'anciennes caractéristiques

➤ Plasmas :

- Spécification relative au pH a été supprimée
- Le contenu résiduel en plaquettes $\leq 25 \times 10^9$ /litre
- PFC déleucocyté et PFC solidarisé déleucocyté : le contenu résiduel en Globules rouges $\leq 6 \times 10^9$ /litre.
- La mention (« Toute autre méthode validée par l'Afssaps ») relative à la décongélation des plasma permet l'utilisation d'autres techniques que le Bain-Marie (Micro-ondes...) et introduit une tolérance pour la température de décongélation au BM (« $37^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ en moins de 30 minutes »).

➤ Nouvelle dénomination : **Plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent (PVA-SD)**

Concentré de globules Rouges Déleucocyté issu d'Aphérèse (U.A.)

➤ CGR Homologue d'aphérèse unité adulte :

- Prélevé aseptiquement sur un séparateur chez un donneur jugé apte
- Volume minimal de 140 ml (125 ml si ajout de Sol Sup de conservation)
- Contenu minimal en hémoglobine de 40g, Ht entre 60 et 80%.
- Conservation entre +2 et +6°C
- **2 CGR peuvent être issus d'un même prélèvement** (aphérèse simple double)
 - donc même n° d'identification
 - mais code produit différent.

PSL en solution supplémentaire de conservation en phase liquide

- **CGR Homologue issu de Sang total ou d'aphérèse :**
 - En SAGM déjà connu (Ht entre 50 et 70%)

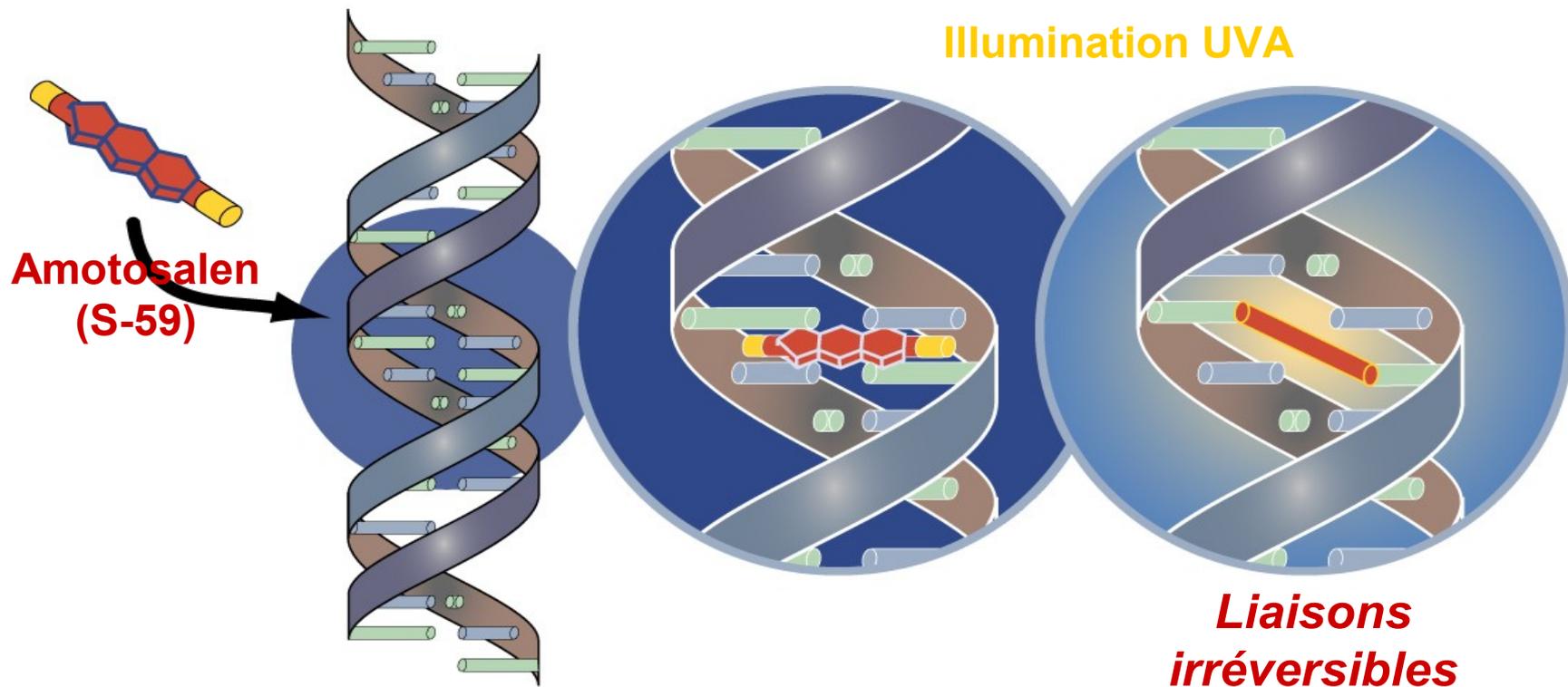
- **Mélange de Concentré de Plaquettes ou Plaquettes d'Aphérèse :**
 - Obtenu aseptiquement par adition d'une solution suppl de conservation
 - **T.Sol (Baxter)**
 - **SSP (Macopharma)**
 - Solution substitutive (2/3) du plasma (1/3) qui est soustrait (et récupéré pour LFB) : Ratio adapté pour maintenir les caractéristique du PSL.
 - Autres caractéristiques identiques au PSL de base.
 - Indications :
 - Celles du PSL de Base
 - Intérêt dans les **réactions d'intolérance au plasma** (allergie avec Plaq et pas CGR)
 - Pas indication quand surcharge hydrique (PSL déplasmatisés alors).

Concentrés de Plaquettes traités pour atténuation d'Agents pathogènes par Amotosalen

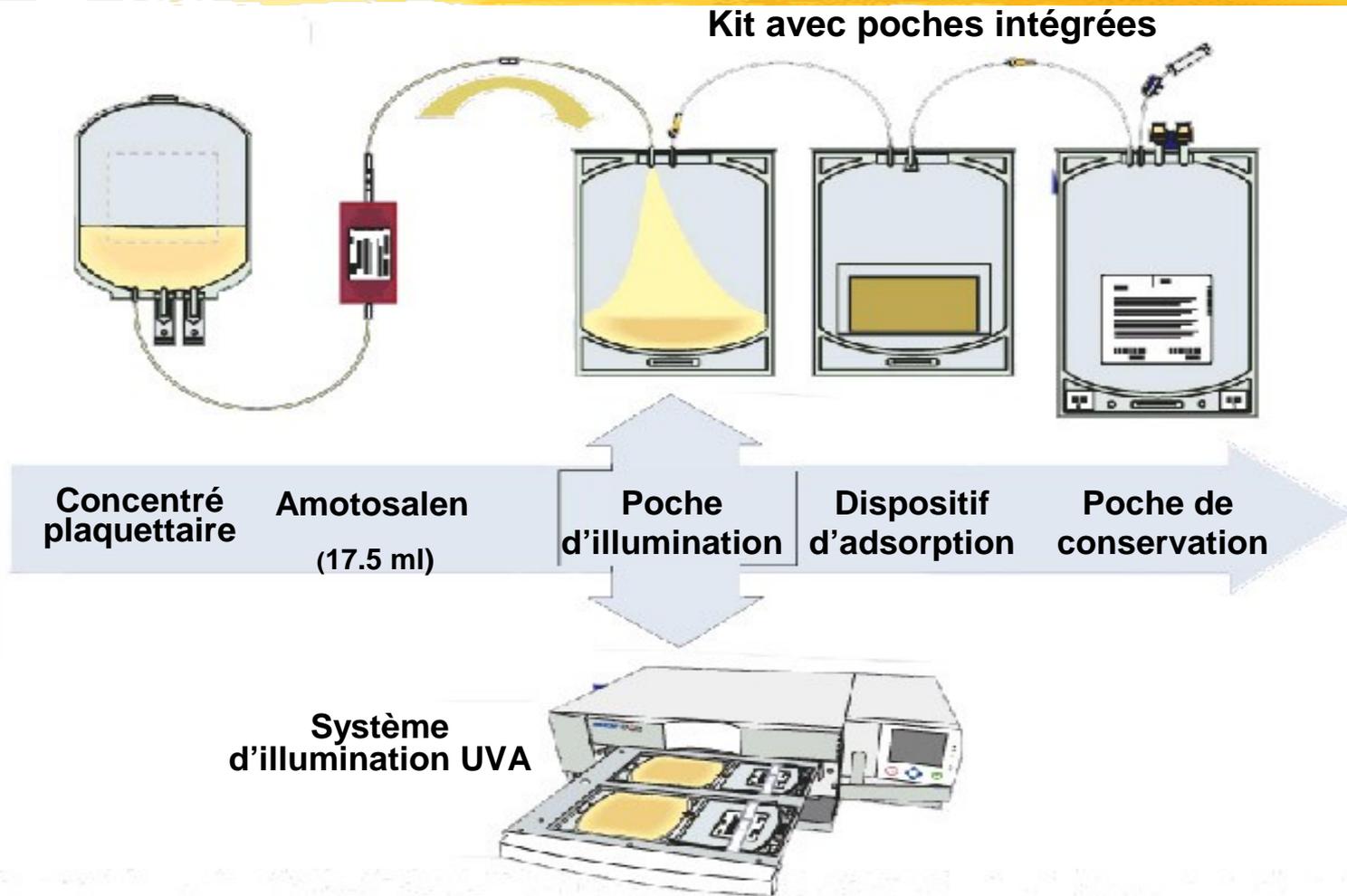
- **Issus de Mélanges de Concentrés de Plaquettes Standards Déleucocytés (MCPSD-IA) :**
ou d'Aphérèse Déleucocytés (CPAD-IA)
 - Addition d'une solution supplémentaire de conservation (**Inter-Sol**) : Ratio Inter-Sol / Plasma= 65% / 35%
 - Traitement par un procédé physico-Chimique autorisé par Afssaps :
Psoralène (Chlorhydrate d'Amotosalen **150µM**) + **UVA**
 - Passage sur un dispositif d'Adsorption pour éliminer 99% du psoralène
 - Mêmes caractéristiques que le PSL sauf
 - Contenu minimal en plaquettes : **2,2 à 5 10¹¹ (MCP) ou à 6 10¹¹ (CPA)**
 - Contenu **résiduel** en **Amotosalen** ≤ **2 µM**
 - Indication :
 - Actuellement = élimination d'agents pathogènes non dépistés ;
Utilisé à la réunion pour éliminer le Virus ChiKungunya.
 - Est équivalent PSL irradié

Concentrés de Plaquettes traités pour atténuation d'Agents pathogènes par Amotosalen

Mécanisme d'action de l'Amotosalen (S-59)



Concentrés de Plaquettes traités pour atténuation d'Agents pathogènes par Amotosalen



Plasma frais congelé déleucocyté viro atténué par Bleu de Méthylène (PVA-BM)

➤ Issus de Sang total ou d'Aphérèse :

- A partir d'un produit unitaire
- congelés < 12 heures ($T^{\circ} < -30^{\circ}\text{C}$), F VIII $\geq 0,7$ UI/ml,
- Traités par méthode autorisée par l'Afssaps au **Bleu de Méthylène (BM) + Lumière visible (rouge)**.
 - ➔ Intercalant Ac Nucléique + Oxydation de la Guanosine
= Blocage de réplication virale, bactéries, parasites ...
- **Concentration résiduelle** en bleu de méthylène $\leq 30 \mu\text{g/l}$.
- Présentation : Volume de 200 à 300 ml
- Conservation et décongélation et indications : Idem PFCADSe

➔ **Produit Indisponible actuellement**

Plasmas frais congelés déleucocytés viro atténués

◆ Avantages du PVA-SD :

- Homogénéité des produits (dans un lot et entre différents lots)
- Tous les lots contiennent des AC (Neutralisation immune des virus dans PVA : HAV, Parvovirus...)
- Immunothérapie passive aux patients par injection d'AC neutralisants (HAV, Parvovirus, HBs...)
- Parvovirus recherché par biologie moléculaire (tous les lots testés)
- Efficacité des SD sur tous les virus enveloppés
- Les SD détruisent toutes les cellules résiduelles et rendent accessibles les virus intracellulaires (Pas de Rhésus)
- Cinétique d'inactivation rapide & conditions d'inactivation identiques d'un lot à l'autre

◆ Avantages du PVA-BM :

- Absence de poolage : une poche = 1 don
- Technique réalisable sur tous les plateaux techniques (à condition d'installer beaucoup d'illuminateurs....)
- Rapidité
- Détruit certains virus enveloppés (élimination ParvoV B19 à confirmer)

Plasmas frais congelés déleucocytés viro atténués

◆ Avantages du PVA-SD :

- Double filtration stérilisante (+ contrôle de stérilité sur tous les lots)
- Contrôles AC HLA et Leuco-agglutinants et élimination des Phospholipides (pas de TRALI)
- Possibilité de concentration en fin de production (groupe O avec taux bas de FVIIIc)
- Ne contient pas les Multimères de HPM du vWF (Traitement du PTT)
- Contient la protéase de clivage du vWF (EP : Traitement du PTT)
- Efficacité clinique démontrée au cours d'études cliniques contrôlées et par utilisation en routine depuis plus de 14 ans avec peu d'effets indésirables
- Activation moindre des facteurs de coagulation

◆ Avantages du PVA-BM :

Plasmas frais congelés déleucocytés viro atténués

◆ Inconvénients du PVA-SD :

- **Taille des mélanges** (100 dons, 60 litres, 250 PVA-SD) : Possibilité de dissémination d'un agent pathogène nouveau (non détecté, non enveloppé, non sensibles au SD, à la dilution et aux AC neutralisants)
- **Taux résiduels bas de certains facteurs** (Facteur XI 48% & Antiplasmine 40%) mais supérieurs aux taux pour hémostase normale

◆ Inconvénients du PVA-BM :

- **Inactivation de tous les types de virus ?** Inactivation du virus de l'hépatite B (étude en cours)
- **Diminution des facteurs de l'hémostase** (13% à 33%)
- **Activité fonctionnelle du fibrinogène altérée** (interaction du BM avec les résidus histidine du fibrinogène)
- **Pas de concentration du produit**
Groupe o : difficulté pour obtenir un taux de VIIIc dans les normes (>0.7 u/ml)
- **Non Homogénéité d'une Poche à l'autre**
- **Présence de tous les multimères** Willebrand

Conclusion

- **Intérêt des concentrés de Plaquettes en solution de conservation**
 - Moins d'effets indésirable, évite des transformations (réduction de volume et déplasmatisation)
 - Récupération de plasma pour le LFB (besoins augmentent)

- **Intérêt des PSL Viro-atténués**
 - PVA-SD largement utilisé, PVA-BM non disponible, autre plasma à venir...
Les quels choisir et arrêter (plasma sécurisé ?...)
 - Concentrés de plaquettes traités par Amotosalen
 - Disponibles et utilisés à la Réunion, en cas de Grippe Aviaire...
 - Problème du rapport Bénéfice/Coût en « circonstances normales »
 - Autres méthodes d'inactivation et CGR en cours de validation.