

**La transfusion sanguine :
ses débuts, aujourd'hui, demain...**

Jean-Pierre Cazenave

EFS-Alsace, Strasbourg

France

INTRODUCTION

1. **La découverte de la circulation du sang** par William Harvey (1616-1628) a été le prélude aux premières transfusions réussies (Jean-Baptiste Dennis, 1667)
2. **Pendant une longue période exploratoire** qui s'étend jusqu'au début du 20ème siècle, la transfusion doit faire face à d'importants problèmes : **agglutination, hémolyse, coagulation, infection**
3. **La première moitié du 20ème siècle** est une période d'application des découvertes de la recherche biologique et de l'investigation clinique
4. **Depuis la deuxième guerre mondiale**, la transfusion s'est organisée et industrialisée
5. **Depuis les années 80 et l'émergence du SIDA**, des efforts considérables ont porté sur **l'efficacité et la sécurité des produits sanguins**

Les premières transfusions

1. **Le Pape Innocent VIII est transfusé en 1492** : mort des 3 jeunes donneurs, du pape et de la pratique
2. **Qui a le premier réussi une transfusion ?** Roberto Folli (1654), Robert des Gabets (1658), Richard Lower (1665) ou **Jean-Baptiste Dennis (1667)**
3. **Indications** : Faiblesse, mélancolie, sénilité
4. **Donneurs** : Animal (mouton, chien), homme jeune et vigoureux

Transfusion de l'animal à l'homme

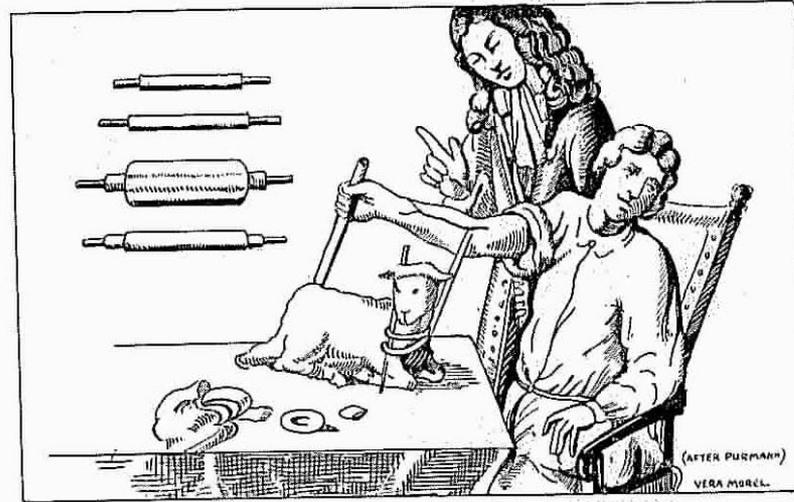


Fig. 6.—Matthias Gottfried Purmann (1649-1711), author and surgeon, describes transfusion of blood from animal to man as performed in the seventeenth century. Purmann, with Balthasar Kaufman, is credited with curing a case of leprosy by repeated transfusions of lamb's blood.

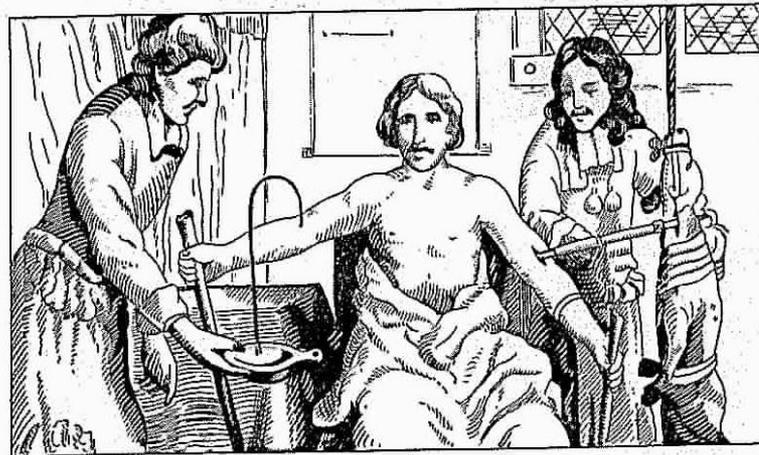


Fig. 7.—Blood transfusion from animal to man as practiced in 1672 (Lamswerde). (Drawn after Scultiti.)

Longue période exploratoire de deux siècles

1. **Problèmes majeurs de la transfusion liés aux accidents souvent mortels : agglutination, hémolyse, coagulation, infection**
2. **Blundell (1818) développe des instruments uniques pour transfuser après hémorragies de l'accouchement**
3. **Bischoff (1835) défibrine le sang pour empêcher la coagulation**

La première moitié du 20^{ème} siècle met en place les bases scientifiques de la transfusion

1. **Découverte des groupes sanguins par Karl Landsteiner (1900)**
2. **Transfusion directe** artère veine (Crile, 1907)
3. **Utilisation de tubes paraffinés** (Kimpton et Brown, 1913)
4. **Utilisation du citrate** (Hustin, Agote, 1914)
5. **Conservation du sang**, des globules rouges, du plasma en vue transfusion indirecte (1914-1918)
6. **Utilisation du sang de cadavre** en Russie et du froid (Shamov et Yudin, 1937)
7. **Premières banques de sang** aux Etats-Unis (1937)
8. **La deuxième guerre mondiale accélère** l'organisation de la transfusion et l'industrialisation du fractionnement du plasma
9. Préparation et envoi du plasma des Etats-Unis vers l'Angleterre pendant la guerre (1940) : **dessiccation du plasma**
10. **Edwin Cohn (1940-1941) de l'Université de Harvard fractionne le plasma par l'alcool** : albumine, globulines, fibrinogène
11. A la même époque où l'armée est impliquée, création des premiers Centres de Transfusion Civils, rôle de la Croix-Rouge et de l'industrie (Baxter)

Transfusion de bras à bras

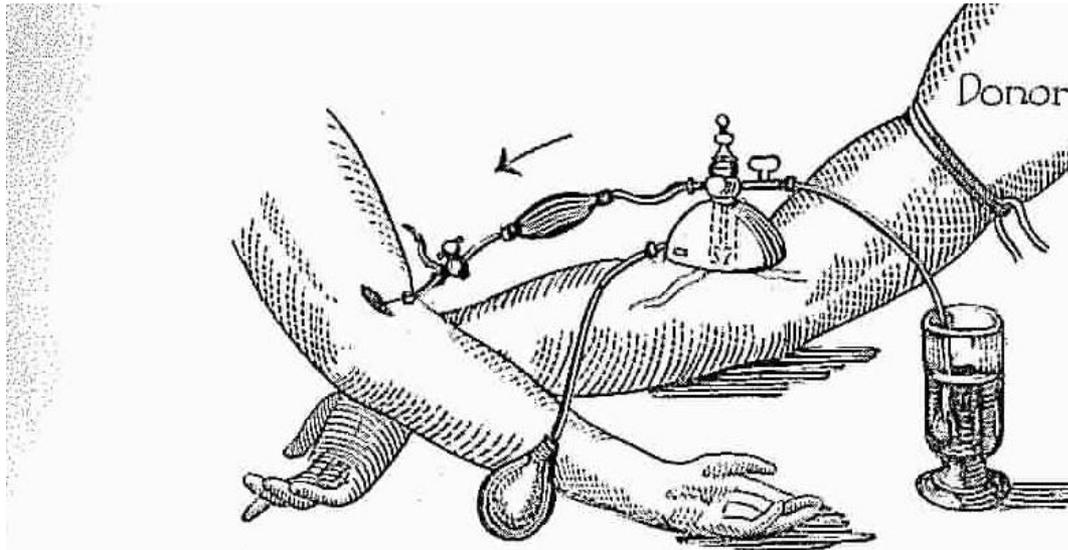


Fig. 19.—J. Roussel (1867). Instrument devised for transfusion of unmodified blood with rubber bulb for suction and pressure and suction chamber over donor's vein for collection of blood.

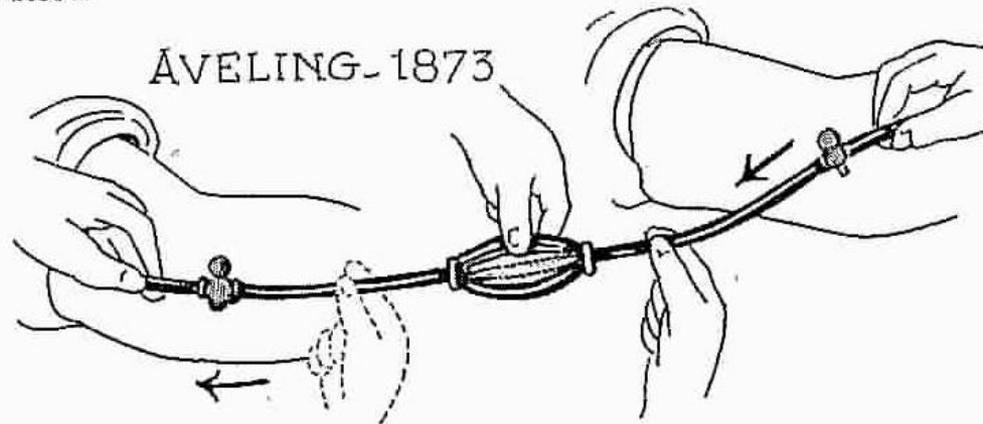


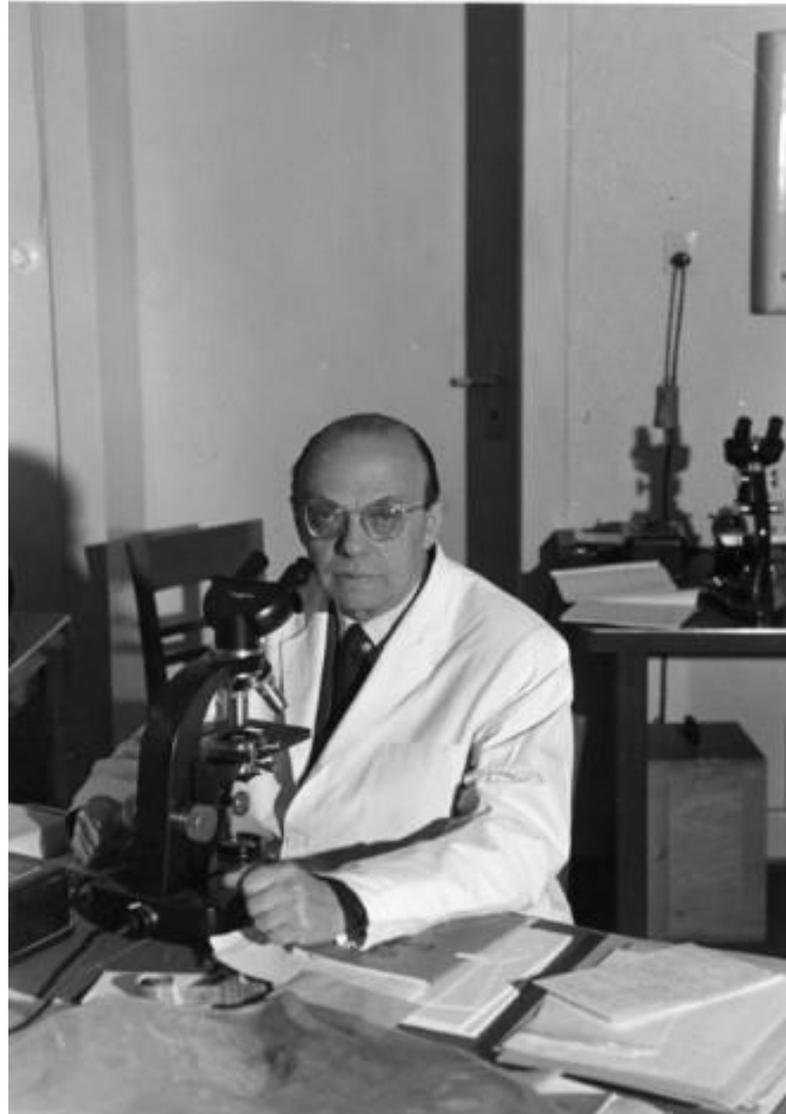
Fig. 20.—Aveling. Apparatus for transfusion of blood with rubber bulb for aspiration and ejection of blood.

Les débuts de la transfusion sanguine à Strasbourg

- 1932** Le Professeur Canuyt fonde le centre de transfusion sanguine d'urgence à l'Hôpital Civil
- 1945** Reprise après le retour de l'hôpital français
- 1946** Le Professeur R. Waitz prend la responsabilité de la transfusion
- 1948** Création du CRTS et de réanimation à Strasbourg avec budget propre. Puis le 15 mars, le Pr. Waitz est nommé directeur du CRTS de Strasbourg (une baraque en bois)
- 1950** Banque de sang accueillant des donneurs volontaires non rémunérés
- 1951** Equipe mobile de prélèvement. Congélation du plasma à -30°C
- Loi du 21 juillet 1952** Aujaleu organise le monopole du service public de la transfusion
- 1952** Dessiccation du plasma par lyophilisation
- 27 avril 1954** Association Régionale de Transfusion Sanguine de gestion autonome à caractère privé
- 30 mars 1962** Nouveau Centre de Transfusion Sanguine de la rue Spielmann (3200 m², 4 niveaux)
- 1976** Le Professeur Simone Mayer-Bloch est nommée directeur du CRTS de Strasbourg
- 1978** Centre de Fractionnement de Lingolsheim

Professeur Robert WAITZ

Directeur du CRTS (1948-1977)



**Centre de Transfusion Sanguine de Strasbourg
Centre Régional de Dessiccation du Plasma
1948**



1951

Equipes mobiles



1952

Dessiccation du plasma



30 mars 1952
Centre Régional de Transfusion Sanguine
de Strasbourg



Professeur Simone MAYER Directeur du CRTS (1977-1987)



En France, la transfusion sanguine relève du service public

1. **Développement de la transfusion lié à la 2ème guerre mondiale** (Tzanck, Dausset, Jean Bernard : CNTS)
2. **Emile Aujaleu organise la transfusion et le bénévolat par la loi de 1952** et ses textes d'application
3. **La loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité transfusionnelle met en place une nouvelle organisation :**
 - Don de sang bénévole, anonyme, gratuit, volontaire, prix fixés par le Ministère de la Santé
 - **Agence Française du Sang (AFS) et 43 ETS**
 - Bonnes Pratiques Transfusionnelles
 - Hémovigilance
 - Organisation territoriale
 - **Fractionnement indépendant (LFB)**
4. **La loi du 1^{er} juillet 1998 renforce après la crise de la "vache folle"**
 - la veille sanitaire (**INVS**)
 - la sécurité des produits de santé (**AFSSAPS**)
 - crée un opérateur unique : **EFS + 17 ETS régionaux**
5. **Les directives de l'Union Européenne et les recommandations du Conseil de l'Europe s'appliquent en France**

Établissement Français du Sang (EFS)

➤ **L'EFS** est responsable de l'approvisionnement et de la sécurité des produits sanguins labiles (PSL) en France

➤ **17 ETS régionaux**

. 14 centres en France métropolitaine

. 3 centres dans les DOM

➤ **PSL transfusés en 2010**

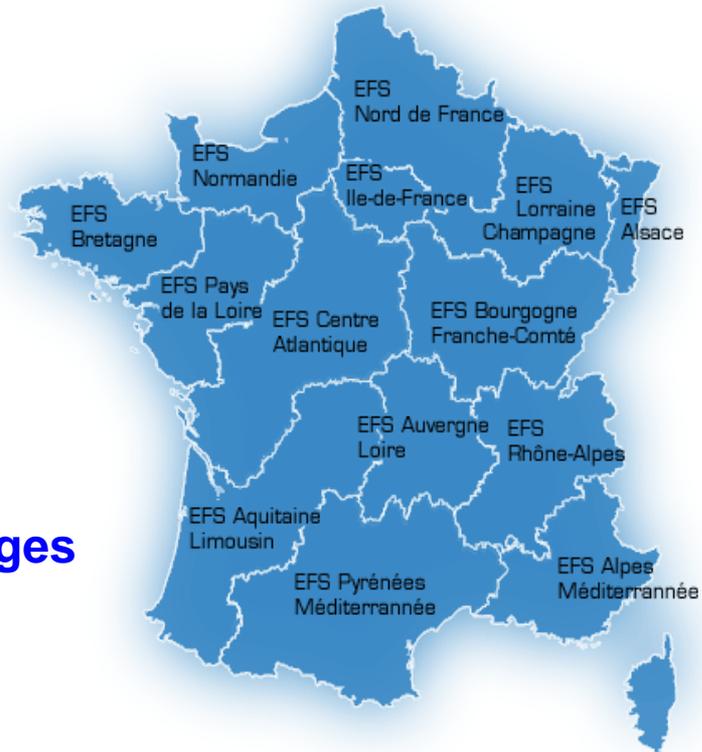
. **2.360.299** Concentrés de Globules Rouges

. **275.779** Concentrés de Plaquettes

. **380.707** Unités de Plasma (200 mL)

. **700.000** transfusés/an

. **8.000** dons/jour



Situation économique de l'EFS en 2010

EFS

- 9.812 personnes (8232 ETP) sur 153 sites
- Budget d'exploitation 878 M€, 53 M€ d'investissement
- **Equilibre retrouvé**
- **Dégager des moyens pour financer :**
 - La rénovation ou reconstruction des **bâtiments** (30% de l'investissement)
 - L'introduction de nouveaux procédés ou de nouvelles **technologies sécurisant les PSL**

EFS-Alsace

- 400 personnes (323 ETP) sur 5 sites
- Budget d'exploitation 44 M€, 2M€ d'investissement
- 5% des prélèvements nationaux, 3% de la population nationale
- **Meilleure productivité nationale**
- **Premier pôle de recherche de l'EFS**
- **Un résultat toujours positif**

Les risques médicaux liés à la transfusion ont toujours été redoutés

Les risques de transmission d'agents pathogènes infectieux aux receveurs liés à la contamination des receveurs, des produits sanguins labiles (PSL) qui en dérivent (globules rouges, plaquettes, plasma) et des médicaments dérivés du sang (MDS) préparés industriellement.

Dans un passé récent, l'émergence des virus de l'hépatite B, de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C ont provoqué des tragédies humaines.

Mise en place de mesures de prévention des maladies infectieuses qui ont réduit le risque.

Ces mesures réactives ne prennent pas en compte la reconnaissance du risque suivant à venir et le temps de mise en place de la parade.

En France, politique d'introduction de l'inactivation des pathogènes dans les PSL basée sur des critères techniques, microbiologiques, épidémiologiques et cliniques.

[plasma: 1990-2010 (100%), plaquettes: 2005 (4/17 régions)]

Le niveau de sécurité transfusionnelle est élevé en France avec les mesures déjà en place

1. Amélioration de la sélection médicale et des tests de dépistage
2. Réduction de la fenêtre sérologique par la biologie moléculaire
3. Déleucocytation systématique

4. Persistance du risque de transmission d'une infection

- **risque résiduel (VHB, VIH, VHC) < 1 pour 2 à 6.000.000**
- virus connus non testés (CMV, parvovirus B19)
- virus nouveaux émergents
- prion : nvCJD

Varie selon les PSL (bactéries, parasites), est accru chez le malade immunodéficient

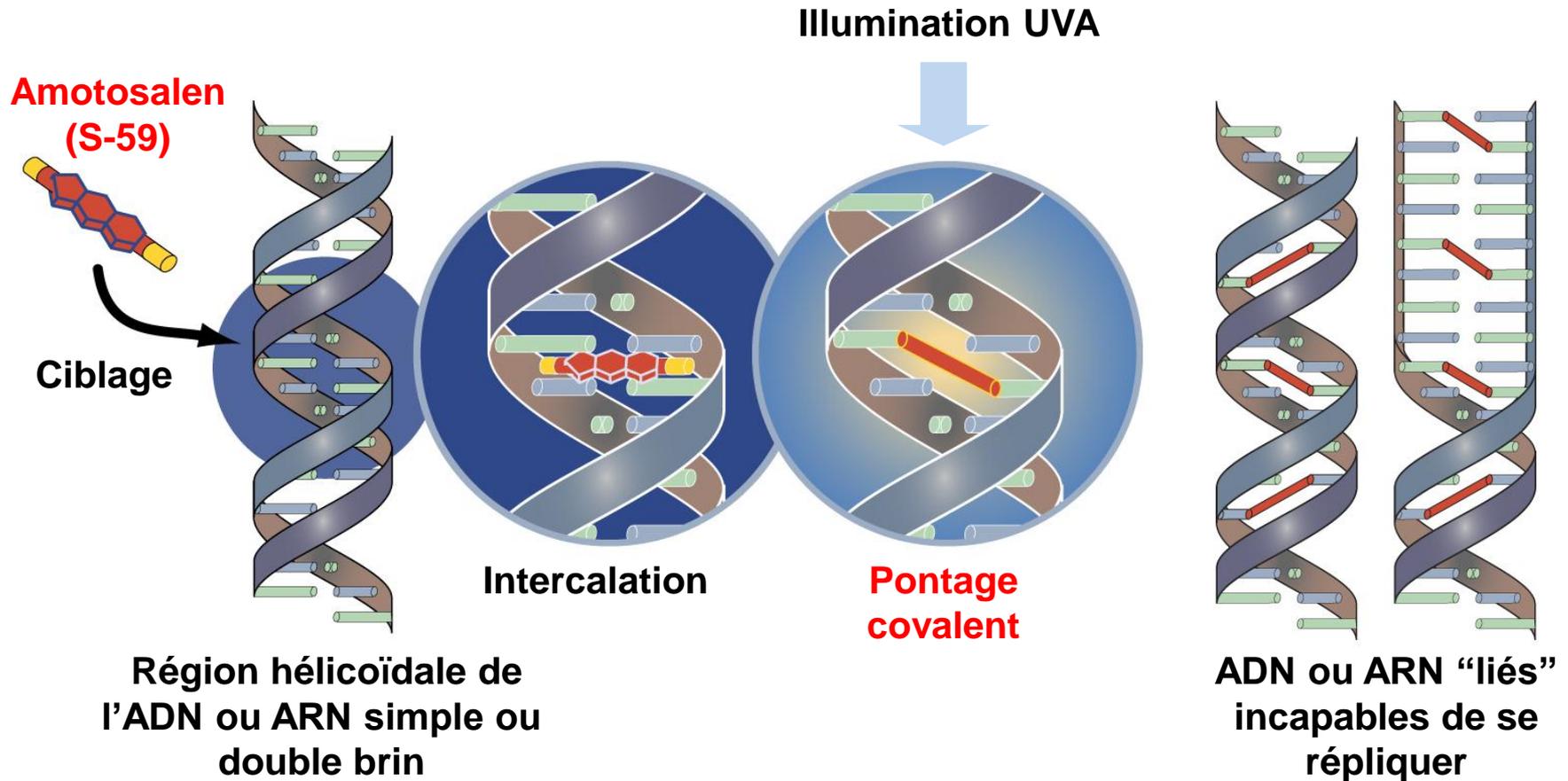
5. Inactivation efficace des médicaments dérivés du plasma

6. Risques immunologiques : alloimmunisation, TRALI, GVHD

Données épidémiologiques et inactivation des pathogènes

- 1. Intervalle de temps variable** entre la reconnaissance d'un risque de maladie infectieuse et la mise en place du dépistage chez le donneur de sang : 30 ans hépatite B, 15 ans hépatite C, 4 ans VIH, 4 ans WNV.
- 2. Après inactivation des médicaments dérivés du sang,** aucune infection due à ces virus.
- 3. Crainte de l'émergence de nouveaux pathogènes** transmis par transfusion: WNV, Chikungunya, dengue, XMRV, HHV-8, fièvre Q, maladie de Chagas, paludisme.
- 4. Modifications épidémiologiques des populations de donneurs et de receveurs** liées aux migrations (voyages, guerres, famines) et aux changements de climat (extension des zones d'habitat des moustiques, épidémies).

Mécanisme d'action de l'**amotosalen HCl** pour les plaquettes et le plasma



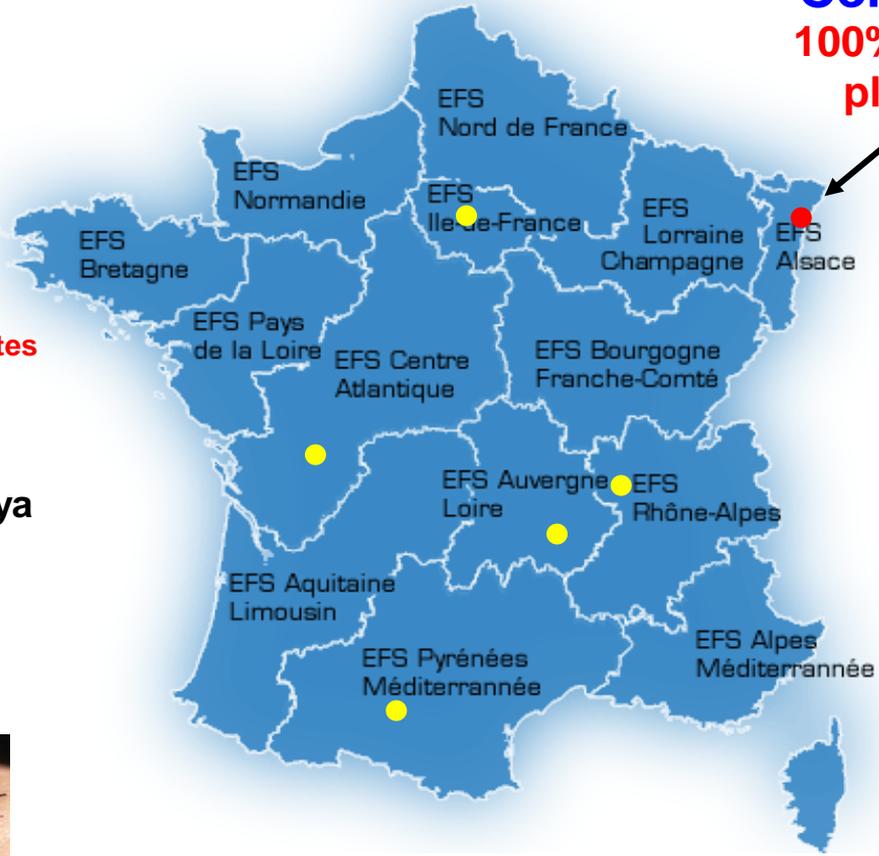
La technique **INTERCEPT**

1. Technique photochimique associant **amotosalen HCl** et **UVA (320-400 nm)**
2. Inactive un large spectre de pathogènes : **bactéries, spirochètes, virus, protozoaires et lymphocytes** (inefficace sur spores bactériennes, nvCJD)
3. Plaquettes: CPA ou MCPS dans **35 % plasma** et **65 % Intersol**
4. Programmes importants pré-cliniques (pharmacocinétique, toxicologie) et clinique **11 essais cliniques terminés** (**euroSprite, SPRINT, TESSI**)
5. **Marquage CE de classe 3** (2002) et approbation en 2005 (**Afssaps, France**) et 2007 (**PEI, Allemagne**), 2010 (**Swissmedic, Suisse**)
6. **Indications** : Transfusion des malades nécessitant des CP selon les recommandations de l'AFSSAPS (**0,5 - 0,7x10¹¹ plaquettes/7Kg**). Les CP traités par **INTERCEPT** (CPAD-IA ou MCPSD-IA) ne sont pas cliniquement différents des CP non traités
7. Utilisation clinique en Europe **> 1,000,000 transfusions**
8. Utilisation clinique en France : Ile de la Réunion, Guadeloupe, Martinique et Alsace (**100 % dans ces 4 régions**)

Expérience clinique en France avec les plaquettes et le plasma traités par **INTERCEPT**



100 % Plaquettes INTERCEPT
Epidémies:
Chikungunya
Dengue
Chagas



Centre pilote
100% INTERCEPT
plaquettes et plasma



Alsace : 2 millions habitants
3 hôpitaux: Strasbourg
Colmar
Mulhouse
> 84,000 PC INTERCEPT
> 96,000 plasma INTERCEPT

- 275,779 Concentrés plaquettaires (France. 2010)
- 380,707 PFC unités (France. 2010)



Concentrés Plaquettaires (CP) transfusés à **tous les patients** en Alsace

	CP-plasma (100% plasma)	CP-T-sol (35% plasma)	CP INTERCEPT (35% plasma)
Patients (n)	2.050	1.678	2.069
Age (ans) (médiane, min-max)	64 (3 – 97)	63 (<1 – 99)	63 (<1 – 106)
CP transfusés (n)	10.629	9.151	13.241
CP contenu en plaquettes	5,2 x 10 ¹¹	4,4 x 10 ¹¹	4,2 x 10 ¹¹
CP moyenne/ patient	5,2	5,5	6,4
CP dose moyenne plt x10¹¹ / patient	27,1	24,1	26,9
CGR moyenne / patient	14,4	13,1	13,6
EIR (% / patient)	2,9 %	2 %	1,7 %

Cazenave JP et al. Transfusion 2010; 51: 622-629.

Concentrés plaquettaires (CP) transfusés aux patients d'**onco-hématologie** en Alsace

	CP-plasma (100% plasma)	CP-INTERCEPT (35% plasma)	p
Patients (n)	671	699	
CP unités transfusées (n)	5.816	7.675	
CP contenu en plaquettes	5,2 x 10 ¹¹	4,2 x 10 ¹¹	
CP dose moyenne plt x10 ¹¹ /patient	8,7 ± 12,0	11,0 ± 19,9	0,01
Dose totale moyenne plt x10 ¹¹ /patient	45,3 ± 62,8	46,1 ± 86,1	0,85
Dose totale moyenne de CGR	15,2 ± 16,5	13,6 ± 18,4	0,10

Cazenave JP et al. Transfusion 2010;51: 622-629.

Comparison des concentrés plaquettaires transfusés a

tous les patients et aux patients d'onco-hématologie (OH) en Alsace en 2007(période 3) et en 2010

Patients (n)	Transfusion /pt (n)	Dose de plaquettes($\times 10^{11}$) /transfusion	Dose de plaquettes ($\times 10^{11}$ /7kg) /transfusion	Dose totale/plt ($\times 10^{11}$)/patient /an
2007. Tous patients (2.069)	6,40	-	0,6-0,7	26,90
2010. Tous patients (2.362)	3,42	6,12	0,67	20,94
2007. OH patients (699)	11,00	-	0,6-0,7	46,10
2010. OH patients (781)	5,78	5,85	0,64	33,8

Plaquettes et plasma traités par **amotosalen + UVA** et transfusés en Alsace (2006-2009)

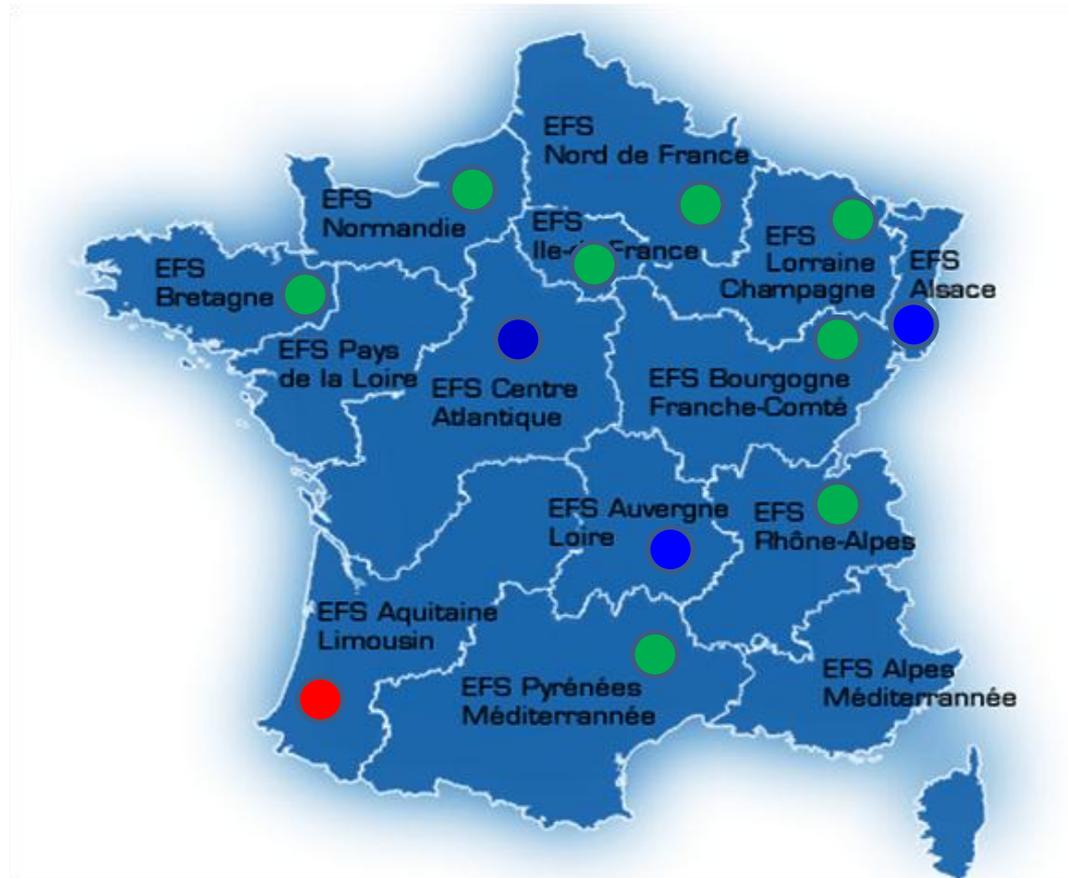
	0-3 ans N patients /N unités transfusées	3-17 ans N patients /N unités transfusées	≥ 17 ans N patients /N unités transfusées
MCPSD-IA	20/33	95/326	7.481/40.104
CPAD-IA	313/1.482	231/3.504	4.282/20.045
PFC-IA	449/1.240	198/1.203	6.618/40.259
Total patients (19.687/100%)	782/2.755	524/5.033	18,381/100.408
Total unités (105.411/100%)	(4,0%/2,6%)	(2,7%/4,6%)	(93,3%/92,8%)

Fréquence des infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT) de concentrés plaquettaires (CP) conventionnels et de CP inactivés par Intercept (CP-IA)

Année	CP non inactivés			CP-IA		
	CP (n)	IBTT	IBTT /10 ⁴ CP	CP (n)	IBTT	IBTT / 10 ⁴ CP
2006	231.853	4 (0)	0,17	6.420	0	0
2007	232.708	9 (3)	0,39	15.393	0	0
2008	239.349	6 (1)	0,25	15.544	0	0
2009	241.634	9 (0)	0,37	21.767	0	0
2010	253.149	2 (1)	0,08	22.632	0	0
Total	1.198.691	30(5)	0,25	81.766	0	0

Rapports annuels d'hémovigilance de l'AFSSAPS (gravité 1-4, imputabilité 3 et 4)
 5 décès (4 CPAD/ 1MCPSD conventionnels, non inactivés)

PRODUCTION DE PLASMA THERAPEUTIQUE EN FRANCE



PFC-SD
PFC-BM
PFC-IA



TOLERANCE CLINIQUE

Rapport annuel d'Hémovigilance 2009 de l'AFSSAPS

	PFC-SD	PFC-BM	PFC-IA
n unités délivrées	142533	204814	22933
EIR imputabilité 2-4 (n/taux pour 10 ⁴)	57/3,99	136/6,64	12/5,23
Allergies (n/taux pour 10 ⁴)	48/3,36	114/5,56	7/3,05
EIR de grade 3-4 et d'imputabilité 3-4 (n/taux pour 10 ⁴)	4*/0,28	12*/0,58	0/0

* : allergies

*: 8 allergies, 2 surcharges volumiques, 1 TRALI, 1 inconnu

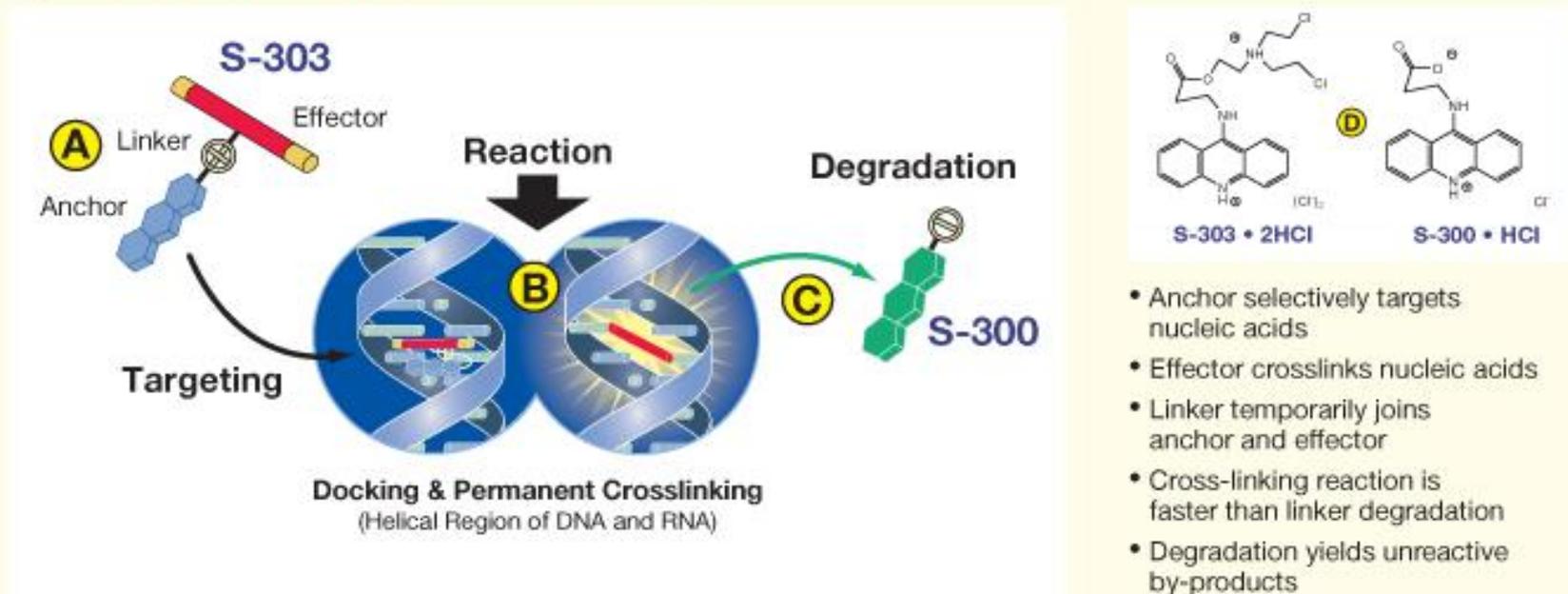
Principaux résultats de l'utilisation des concentrés plaquettaires traités par **INTERCEPT**

1. L'inactivation des CP (puis du plasma) par **INTERCEPT** a été mise en place en 2006 chez **tous les patients transfusés en Alsace** pour augmenter la **sécurité transfusionnelle de façon proactive** plutôt que **passive**
2. **Remplace la détection bactérienne et prévient l'infection par contamination bactérienne**
3. **Remplace l'irradiation gamma et prévient la GVH d'origine transfusionnelle**
4. **Remplace la sérologie CMV dans les transplantations allogéniques**
5. **Prévient la transmission par transfusion des infections virales** (fermeture de la fenêtre sérologique, faible nombre de copies, mutants) et protège le pool des donneurs de l'irruption des **pathogènes émergents**
6. **Reductions des accidents transfusionnels aigus**
7. **L'inactivation des CP prévient efficacement le saignement chez les thrombopéniques et les thrombopathiques**
8. **L'efficacité hémostatique ne nécessite pas de transfuser plus de plaquettes (dose totale) ou de GR**
9. **Sécurité finale des PSL lorsque plasma, plaquettes et GR seront inactivés**

INTERCEPT RBC: Mechanism of Action

- S-303 is a nucleic acid-targeted alkylator that quickly diffuses into viruses, bacteria, parasites and blood cells
- Glutathione (GSH) is used to quench side reactions of the effector with other biological materials

Figure 1: S-303 Treatment Process Mechanism of Action



Etudes cliniques après inactivation des pathogènes par le S-303 dans les concentrés de globules rouges

- 1. Mise en place au laboratoire de l'inactivation des CGR par le S-303**
 - partenariat signé entre EFS et Cerus
 - collaboration avec le **Professeur Laurence Corash** (UCSF, Cerus)
 - marquage CE, autorisation AFSSAPS
- 2. Participation à deux essais cliniques de phase 3 européen**
 - transfusions de CGR au cours de **l'anémie aiguë en chirurgie cardiovasculaire** (Strasbourg, Frankfurt)
- 3. Essai clinique de phase 3 envisagé au Togo**
 - transfusions de CGR au cours de **l'anémie chronique des hémoglobinopathies** (collaboration entre l'ETS de Lomé, dirigé par le **Professeur Akuété Segbena** et l'EFS-Alsace)

Recherche transfusionnelle à l'EFS-Alsace

1. Recherche fondamentale et R+D

2. Poursuite du partenariat avec l'INSERM, l'université, les hôpitaux, et l'industrie

3. Présence de 2 unités mixtes INSERM / Université de Strasbourg

U949 Biologie et Pharmacologie des Plaquettes Sanguines: Hémostase,Thrombose,Transfusion

U745 Biologie des Cellules Dendritiques Humaines

4. Projets scientifiques

- . **cellules dendritiques et immunologie de la transplantation**
- . **modèles animaux transfusionnels hémorragiques et thrombotiques**
- . **conservation des plaquettes et évaluation des PSL**
- . **expansion des mégacaryocytes**
- . **inactivation des pathogènes**
- . **essais cliniques en transfusion**
- . **centre de référence des maladies rares des plaquettes**

Des nouveaux produits sanguins plus efficaces et plus sûrs

1. **Renforcer les Bonnes Pratiques Transfusionnelles** de prélèvement, qualification biologique, préparation, distribution et hémovigilance
2. **Substituts cellulaires :**
 - globules rouges : . fluorocarbures, hémoglobine recombinante
. **modifications antigéniques des groupes ABO**
 - **expansion de cellules souches in vitro**
3. **Substituts protéiques :**
 - protéines recombinantes : albumine, facteurs de coagulation (VIII, IX, VIIa), immunoglobulines Rh
 - thérapie génique (hémophilies A ou B)
 - facteurs de croissance et cytokines
4. **Inactivation des pathogènes dans les médicaments dérivés du plasma et les produits sanguins labiles**

L'EFS A LA CROISEE DES CHEMINS

- 1. Rôle « régalien » des services centraux : piloter, soutenir les ETS régionaux, représenter l'EFS**
- 2. Centralisation excessive et management par processus**
 - Le siège fait de l'opérationnel,
 - Carence de réalisations / réorganisation
- 3. Communication institutionnelle coûteuse et à adapter**
- 4. Difficultés à terme pour la médecine transfusionnelle**
 - Objectif médical pas assez prioritaire
 - Diversité et émulation des ETS régionaux gommées
 - « Gosplan » : informatique, échanges, équipements
 - Autosuffisance véritable défi permanent

Conclusions

La transfusion sanguine doit être :

- **une thérapeutique efficace**
- **réduire le risque immunologique** lié au polymorphisme immunologique (25 groupes érythrocytaires, système HLA)
- **réduire le risque infectieux** des pathogènes connus ou émergents (virus, bactéries, parasites, prions)
- **disponible dans le monde entier pour tous** : blessés, accouchées, malades leucémiques et cancéreux et enfants atteints de certaines maladies hémorragiques ou anémiques héréditaires



**Merci de votre
attention**