SFVTT LYON, novembre 2016

La délivrance des plasmas
Plasma thérapeutiques aujourd'hui et demain

Pr. Olivier GARRAUD

Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

Faculté de médecine de Saint-Etienne, Université de Lyon

France

INTS

FACULTÉ DE MÉDECINE JACQUES LISFRANC | SAINT-ÉTIENNE

UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ÉTIENNE

UNIVERSITÉ DE LYON

SFVTT

- Pas de conflit d'intérêt
- Liens d'intérêt des 5 dernières années
  - Participation aux KOL meetings de
    - Cerus
    - TerumoBT
  - Visite invitée du site de production d'OctaPharma, Stockholm
  - Rémunération d'expert et de formateur : MacoPharma
  - Honorarium (tables rondes industrielles) : Cerus, MacoPharma
  - Invitations : Cerus, TerumoBCT, MacoPharma, Octapharma

Présentation complète …

Transfusion Clinique et Biologique

Volume 23, Issue 4, November 2016, Pages 240–244

XIIe congrès SFVTT - 2016

Mise au point

La délivrance des plasmas. Les plasmas d'aujourd'hui et de demain

The delivery of therapeutic plasma: Therapeutic plasma of today and tomorrow

O. Garraud[a], [b],

Points saillants…

Introduction

- Le plasma est un fluide biologique qu'on ne connaît pas sous sa forme physiologique mais seulement sous une forme préparée en présence d'anticoagulant
- Il comprend > 1000 composants, facteurs de la coagulation mais aussi immunoglobulines, albumine, cytokines et autres modificateurs du comportement biologique
- Il se transfuse mais ses indications sont plus règlementées que les autres produits sanguins
- Les recommandations d'utilisation du plasma sont ou pourraient être cependant les plus évolutives à ce jour

*Deux grandes familles d'effet thérapeutique escompté, **hémostase**, **échange***

- Le plasma est un fluide biologique qu'on ne connaît pas sous sa forme physiologique mais seulement sous une forme préparée en présence d'anticoagulant
- Il comprend > 1000 composants, **facteurs de la coagulation** mais aussi **immunoglobulines**, albumine, cytokines et **autres modificateurs du comportement biologique**
- Il se transfuse mais ses indications sont plus règlementées que les autres produits sanguins
- Les recommandations d'utilisation du plasma sont ou pourraient être cependant les plus évolutives à ce jour

Le plasma thérapeutique aujourd'hui

- Plasma ~~frais congelé~~ →
  - Plasma à usage thérapeutique direct
- Produits sanguin ~~labile~~
  - Produit Sanguin Labile
  - Médicament dérivé du sang
- Plasma ~~d'aphérèse~~ →
  - plasma d'aphérèse et plasma surnageant
- Sécurisation ou non ?

Leucoréduction ≤ 10^4 / L

Ac anti-HLA négatif

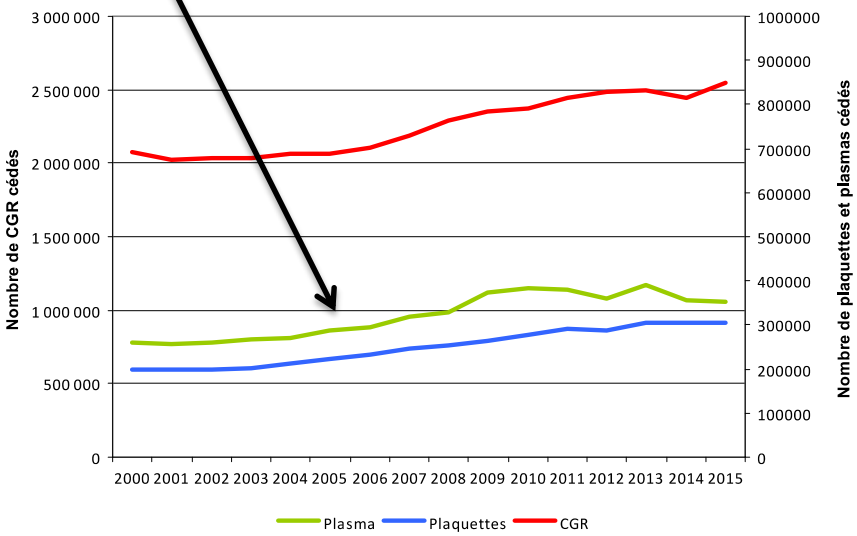
ANSM, 2015

Tableau 3 : Cession des PSL en 2015 par type de produit

Type de PSL*	Quantité	Pourcentage
CGR	2 545 828	79,42%
MCPS	9 378	0,29%
MCPS-SC	142 715	4,45%
MCPS-IA	21 455	0,67%
CPA	7 850	0,24%
CPA-SC	112 893	3,52%
CPA-IA	12 211	0,38%
PFC-Se	172 792	5,39%
PFC-IA	168 581	5,26%
PFC-SD	8 969	0,28%
PLYO	1 625	0,05%
CGA	223	0,01%
SR	850	0,03%
Total	**3 205 370**	**100 %**

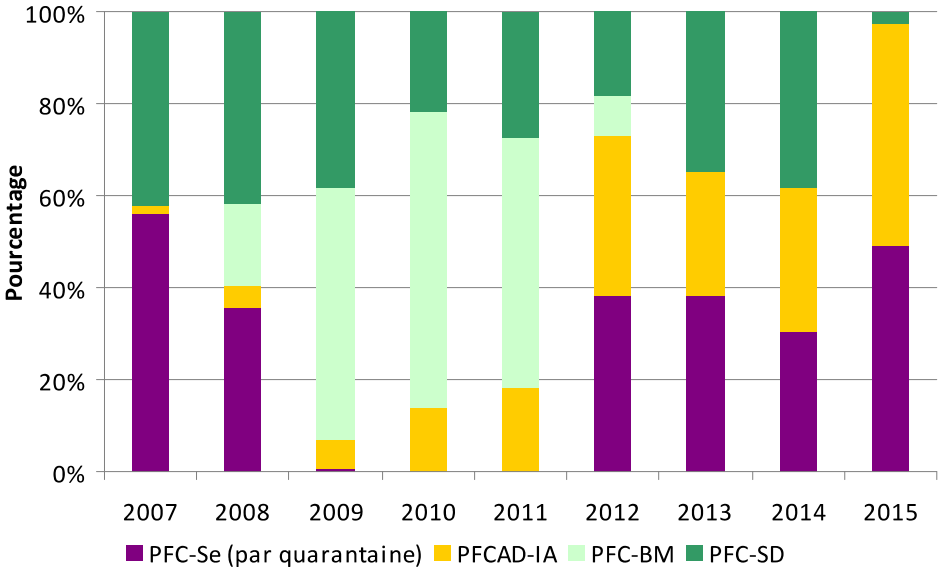
Source : CRH-ST et EFS

Figure 4 : Evolution de la consommation des différents types de PSL, 2000-2015



Source : CRH-ST

Figure 8 : Evolution de la répartition des plasmas thérapeutiques cédés, 2007-2015



PSL

- Don unique ou petit pool (< 12)
- Source
  - Aphérèse plasmatique et issu de ST voire d'aphérèse cellulaire
- Nature
  - Congelé
  - Lyophilisé
  - Etude sur plasma liquide 4°C
- Sécurisation
  - QBD : commune et DGV (ce qui n'est pas universel)
  - Quarantaine ou Amotosalen (50/50 en 2015)
  - Leucoréduction $\leq 10^4$ /L
  - Testé Ac anti-HLA ou homme

Médicament

- Sécurisé par SD sur un très large pool de dons ou de prélèvements (> =1000)
  - Pour la France, plasma non rémunéré des Croix Rouge allemandes et autrichiennes…
  - Aphérèse seulement
  - Tests biologiques et biologiques moléculaires
  - Filtration +++
  - Ligand du prion pour le procédé validé en France

Qualité

- Une fois le procédé validé, jugée principalement sur des protéines sentinelles de la congélation/décongélation (qualité fonctionnelle)
  - Taux de protéines
  - Facteur VIII ; Fibrinogène
- Les procédés de validation sont plus complets sur l'ensemble des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse → taux acceptables

Standards?

- Des produits PSL moins standardisés qu'il n'y paraît
  - Caractéristiques propres des donneurs et des polymorphismes
  - ST ou Aphérèse (impact de la centrifugation)
  - Aphérèse : plusieurs types de séparateurs et de performance
  - Performance des surgélateurs
  - Performance des décongélateurs
- Des MDS plus standardisés >1000 dons >> 3000

Indications

- Recommandations HAS-ANSM 2013
- «Traditionnelles »
- Largement focalisées sur la restauration d’effondrements globaux des facteurs de la coagulation

Échanges plasmatiques

- Un certain nombre d'indications d'échange plasmatique sans alternative validée
  - Triple effet attendu
    - Pouvoir oncotique non substituable par les grosses molécules ou l'albumine
    - Hémostase
    - Immunomodulation

    - ADAMTS13 non testé en routine, par ex, or indications d'EP pour des MAT – PTT : pas d'alternative

Efficacité et effets secondaires

- A-t-on une attitude d'analyse risque—bénéfices?
  - Bénéfice = admis
  - Risque = non toléré

- Efficacité des différents types de plasma
  - Difficile à évaluer car pathologies différentes

Transfusion. 2015 Oct;55(10):2445-51. doi: 10.1111/trf.13229. Epub 2015 Jul 14.

Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study.

Toussaint-Hacquard M[1], **Coppo P**[2,3,4], Soudant M[5], Chevreux L[1], Mathieu-Nafissi S[1], Lecompte T[1,6], Gross S[1], Guillemin F[5], **Schneider T**[7].

Transfusion. 2015 Jul;55(7):1710-20. doi: 10.1111/trf.13100. Epub 2015 Apr 9.

Comparative effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and conventional plasma for support of liver transplantation.

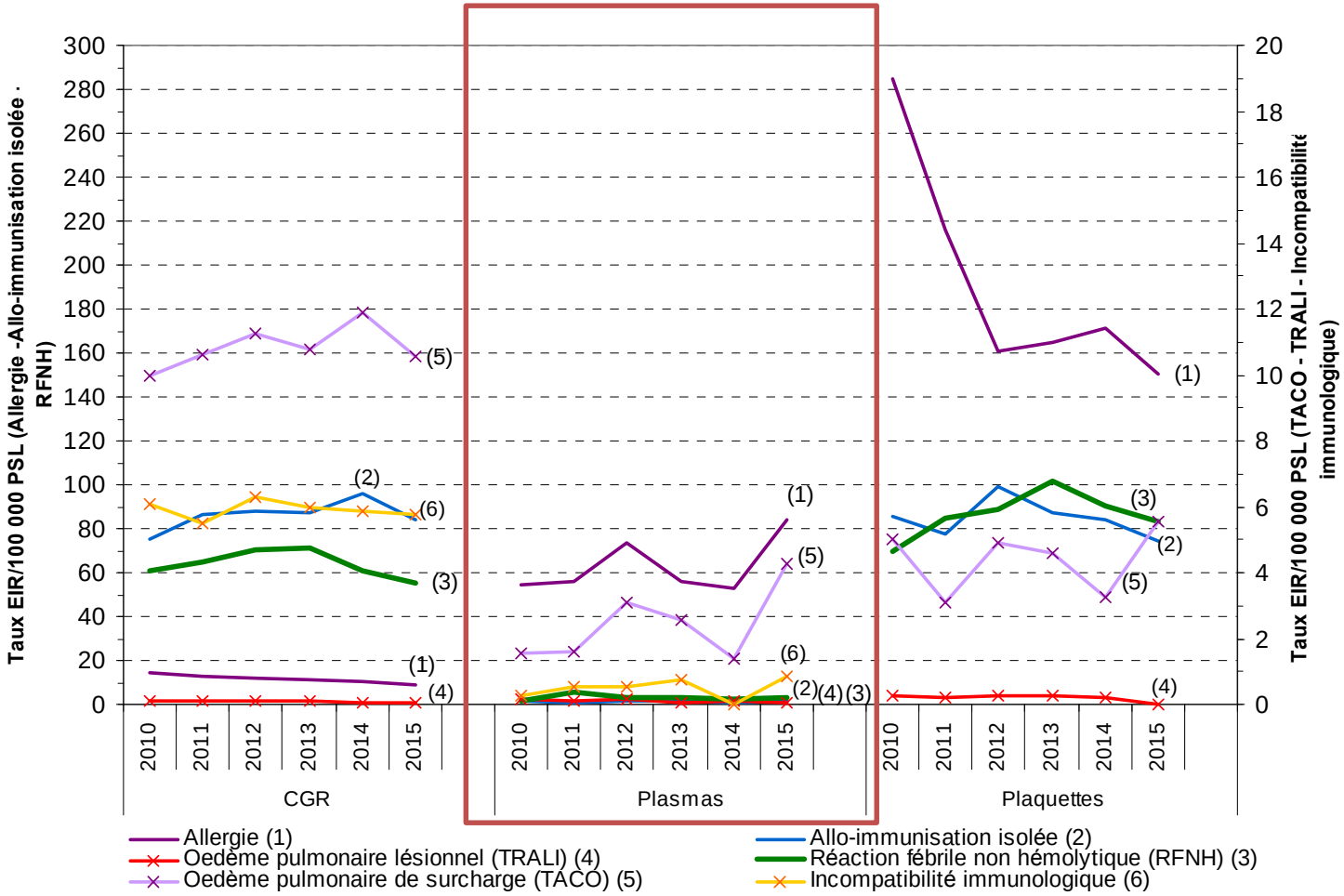
Cinqualbre J[1], Kientz D[2], Remy E[2], Huang N[3], Corash L[3], Cazenave JP[4].

Plusieurs autres études en cours (par ex. plasma SQ vs AI dans les EP pour MAT : Coppo P, Garraud O et al.)

Actuellement, on admet une relative équivalence

- Effets secondaires : globalement mineurs mais variables selon les analyses
  - Risques TRALI <<<
  - Risques Allergiques dont ceux liés au process ?

Figure 15 : Evolution de l'inicdence des EIR déclarés selon les principaux diagnostics et par type de PSL, imputabilité possible, probable ou certaine, 2015



Vox Sang. 2013 May;104(4):337-41. doi: 10.1111/vox.12007. Epub 2013 Jan 7.

A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France.

Bost V[1], Odent-Malaure H, Chavarin P, Benamara H, Fabrigli P, Garraud O.

Vox Sang. 2015 Nov;109(4):414-6. doi: 10.1111/vox.12300. Epub 2015 May 29.

Independent evaluation of tolerance of therapeutic plasma inactivated by amotosalen-HCl-UVA (Intercept ™) over a 5-year period of extensive delivery.

Bost V[1], Chavarin P[1], Boussoulade F[1], Fabrigli P[1], Chabre C[1], Benamara H[1], Odent-Malaure H[1], Legrand D[1], Cognasse F[1,2], Garraud O[2,3].

J **Allergy** Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):808-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.050. Epub 2012 Jun 2.

Methylene blue-treated plasma: an increased allergy risk?

Mertes PM, Demoly P, Alperovitch A, Bazin A, Bienvenu J, Caldani C, Lamy B, Laroche D, Leconte des Floris MF, Py JY, Rebibo D, Willaert B, Drouet C, Carlier M, Lienhart A.

Transfus Med Rev. 2013 Oct;27(4):235-40. doi: 10.1016/j.tmrv.2013.08.001. Epub 2013 Sep 24.

Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile.

Lozano M[1], Cid J, Müller TH.

J **Allergy** Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):1253-4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.046. Epub 2013 Jan 12.

Updated hemovigilance data do not show an increased risk of allergic reactions to methylene blue-treated plasma.

Seltsam A, Mueller TH.

Résumé pour le plasma thérapeutique en France aujourd'hui

- Plasma sécurisé soit par quarantaine, soit par un réducteur de pathogène (réduction du risque TRALI par Ac anti-HLA)
- Encore principalement PSL unitaire mais arrivée de PSL « petit pool » et du plasma médicament
- Évolution en cours : plasma de ST, mini-pools, conservation étendue à 24 h et non plus 6 h après décongélation…
- Peu d'événements indésirables en particulier liés au produit
- Mais strictement réservé à l'intention de traiter ('*Intent to Cure*') : pas de prophylaxie ('*Care*')

Les besoins recensés *(les questions)*

- Plasma d'urgence
  - Prêt à l'emploi au bloc ou en salle de déchocage ou en opération (intervention)
    - Non congelé
    - Multi-groupe
    - Sûr et efficace
  - Solutions de monitorage au lit du malade de l'efficacité hémostatique
  - Évaluation par rapport aux substituts ou compléments (fibrinogène en particulier, ou CPP)
- Plasma « médical » (échanges plasmatiques)
  - Efficacité ciblée (ADAMTS13, antifibrinolytiques, etc.)
  - Effets secondaires minimisés, immunologiques et infectieux car patients souvent immunodéprimés (HVE ?)
  - Evaluation des alternatives : IVIG, Albumine, nouveaux traitements (Ac monoclonaux…)

- Évaluation bénéfice/ risque
  - Efficacité vs qualité
- Praticabilité +++
- Coût ?
- Nouveaux produits (CPP, plasma enrichi en fibrinogène ?)

- Quid des indications ?
  - Effet protecteur vasculaire
    - Trauma sévère
    - Sepsis
    - (plasmathérapie anti-virale : Ebola)

Changement de paradigme :
On sort de l' '*Intent to cure*' → '*Intent to care*'

Les perspectives

- Des produits peut-être moins standardisés mais orientés plus spécifiquement sur tel ou tel besoin
  - Situation d'urgence
  - indication médicale
- Une relecture des indications
- Une revisite des ratios en situation d'urgence → packs de réanimation (cf. essais PROMPT et PROPRR)

Presse Med. 2016; 45: e299–e302

on line on
www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com

Focus on fresh frozen plasma – facilitating optimal management of bleeding through collaboration between clinicians and transfusion specialists on component specifications

Sheila MacLennan

Available online: 27 July 2016

NHSBT Leeds Centre, Bridle Path, LS15 7TW Leeds, UK

sheila.maclennan@nhsbt.nhs.uk

In this issue

Blood transfusion in 2016 – Towards a "Nouvelle Vague" therapy?
Olivier Garraud, France

Ethics and blood donation: a marriage of convenience
Jean-Daniel Tissot, Switzerland and Olivier Garraud, France

Past, present and forecast of transfusion medicine: what has changed and what is expected to change?
Amy E. Schmidt, Majed A. Refaai, Neil Blumberg, United States

Rethinking blood components and patients: patient blood management. Possible ways for development in France
Gilles Folléa, France

Red blood cell components: meeting the quantitative and qualitative transfusion needs
Richard O. Francis, and Steven L. Spitalnik, United States

Platelet concentrates: balancing between efficacy and safety?
Miguel Lozano, Joan Ord, Spain

Summary

Background > A symposium on plasma for direct clinical use was held in September 2015 by the European directorate for the quality of medicines and healthcare (EDQM) in order to consider changes to the Council of Europe guide to the preparation, use and quality assurance of blood components monographs on plasma components.

Methods > The programme reviewed use of plasma in various settings, novel components, adverse reactions, manufacturing and quality monitoring issues.

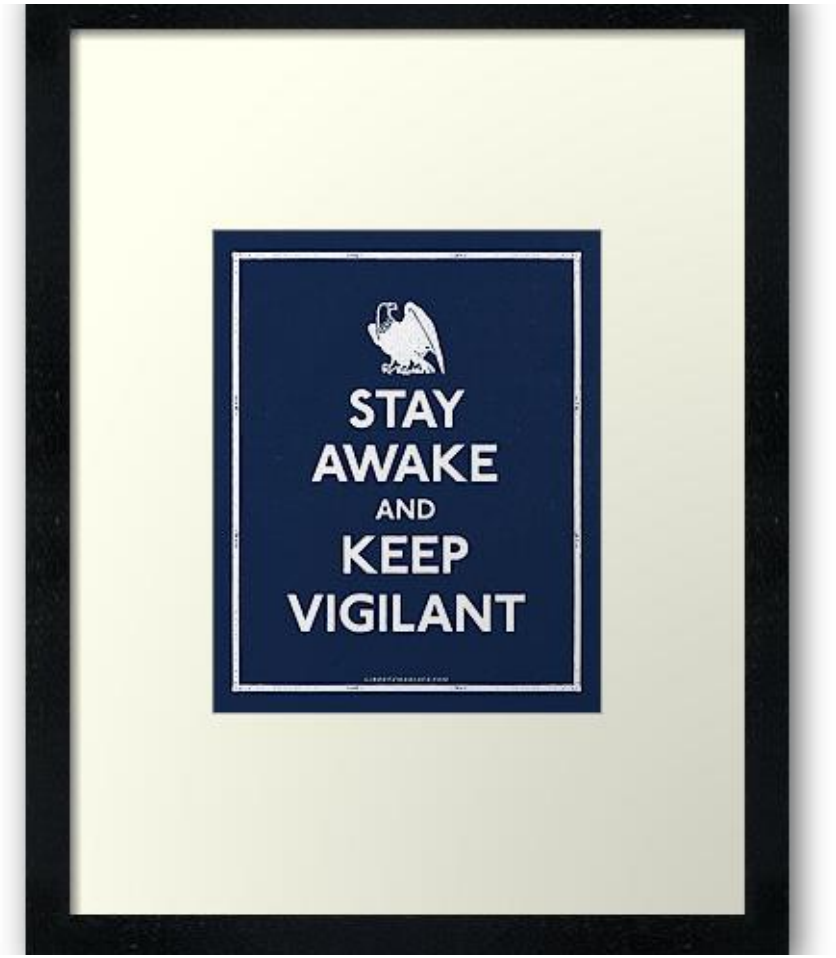
Results > The main requirement identified was that plasma should be made available to support early transfusion in the trauma/ massive haemorrhage setting. Further guidance on component manufacturing and reviewing of quality monitoring requirements will also be addressed.

Conclusion > A working group has been established to review component monographs and other advice in the guide relating to plasma components, with the aim of providing optimal components to support clinical management of patients requiring plasma.

- La question [+++] =
  - ***Qu'attend-on d'un plasma thérapeutique ?***
    → préciser son attente thérapeutique ; comment s'assurer de l'atteinte de l'objectif thérapeutique ?

- Un point de vigilance = ***éthique***
  - Tension sur la collecte du plasma et concurrence avec le plasma pour le fractionnement
  - Concurrence ou chevauchement avec le secteur « profit »

Vigilance



- Nouveaux plasmas → nouveaux types de distribution, délivrance/dispensation, nouveaux « *reporting* » (hémovigilance, pharmacovigilance)
- Dans le contexte global d'une moindre déclaration en particulier des grades 1 et 2 : rester vigilants et déclaratifs +++

Merci pour votre attention