

Produits Sanguins du Futur

Christophe Martinaud (MD, PhD)
CTSA



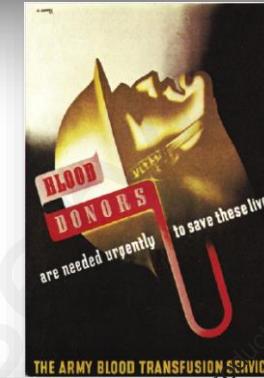
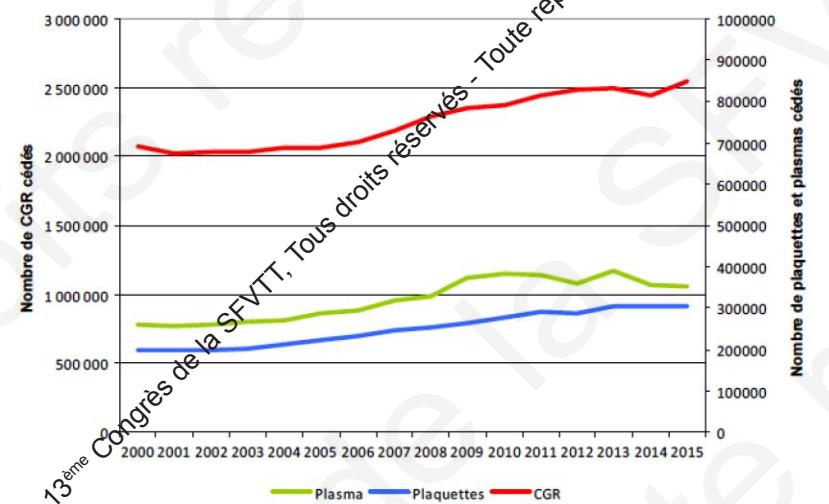
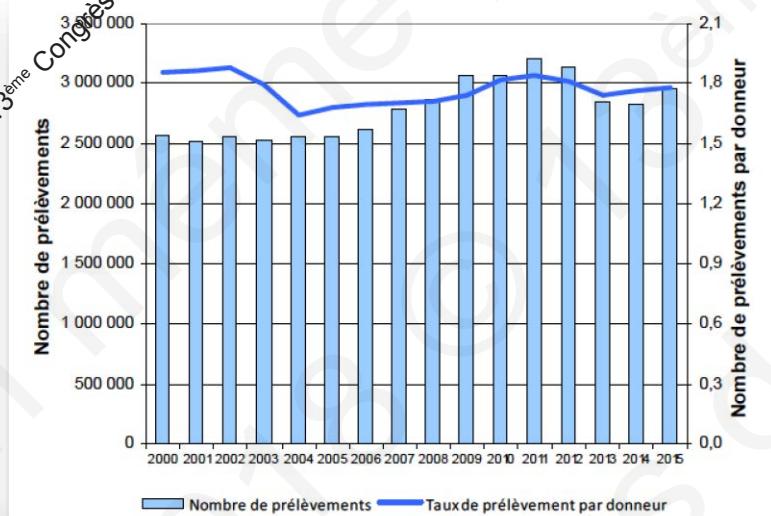
Liens d'intérêt



Les opinions présentées dans ce diaporama sont celles de l'auteur

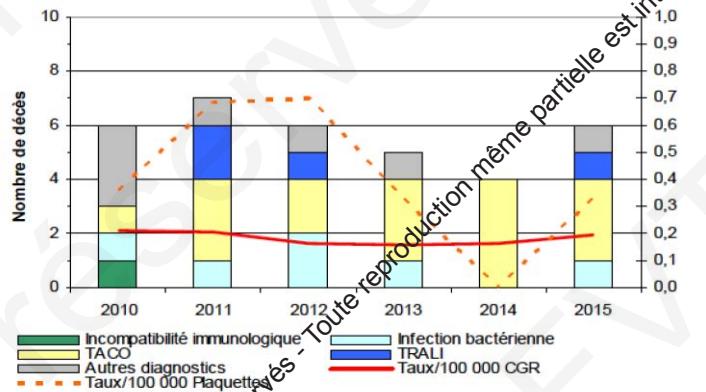
Pourquoi de nouveaux produits

- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont rares



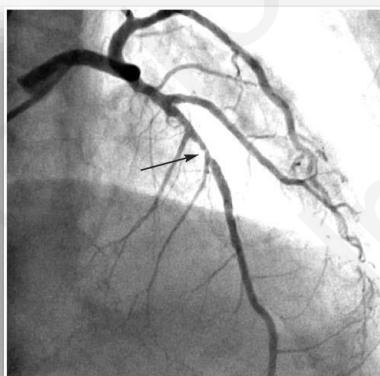
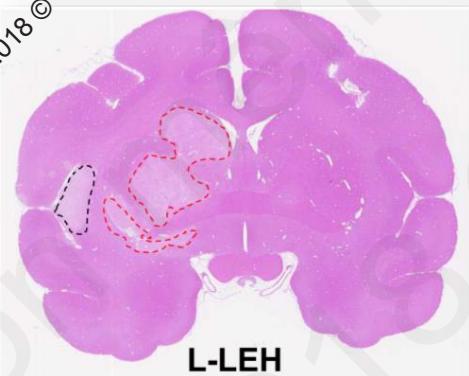
Pourquoi de nouveaux produits

- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont rares
- L'exigence de sécurité augmente
 - HIV, Ebola, ...
 - « risques » de la transfusion
 - Infectieux
 - Immunologiques



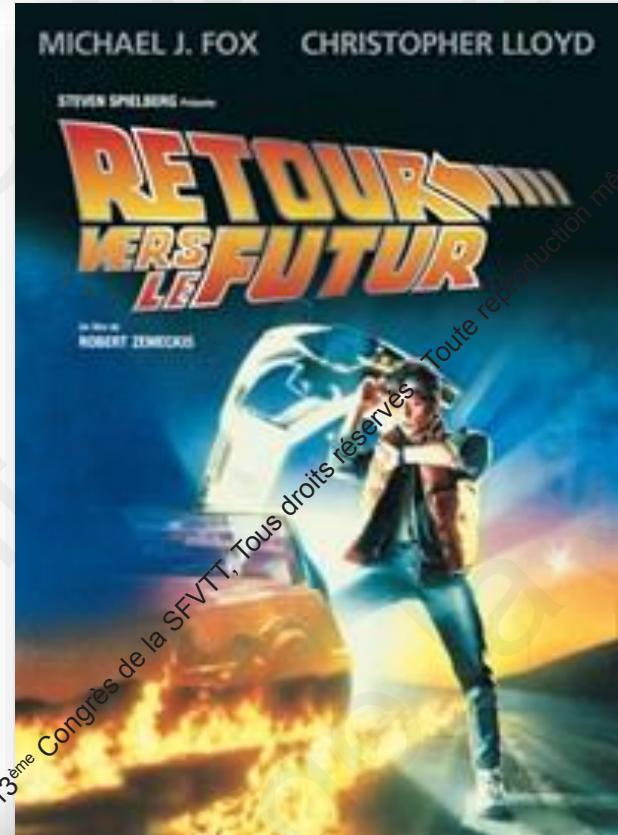
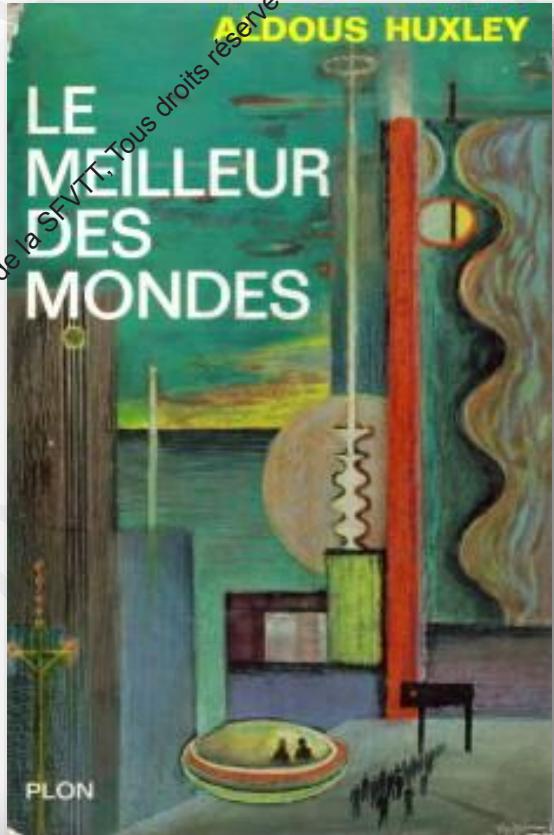
Pourquoi de nouveaux produits

- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont rares
- L'exigence de sécurité augmente
- Les indications évoluent



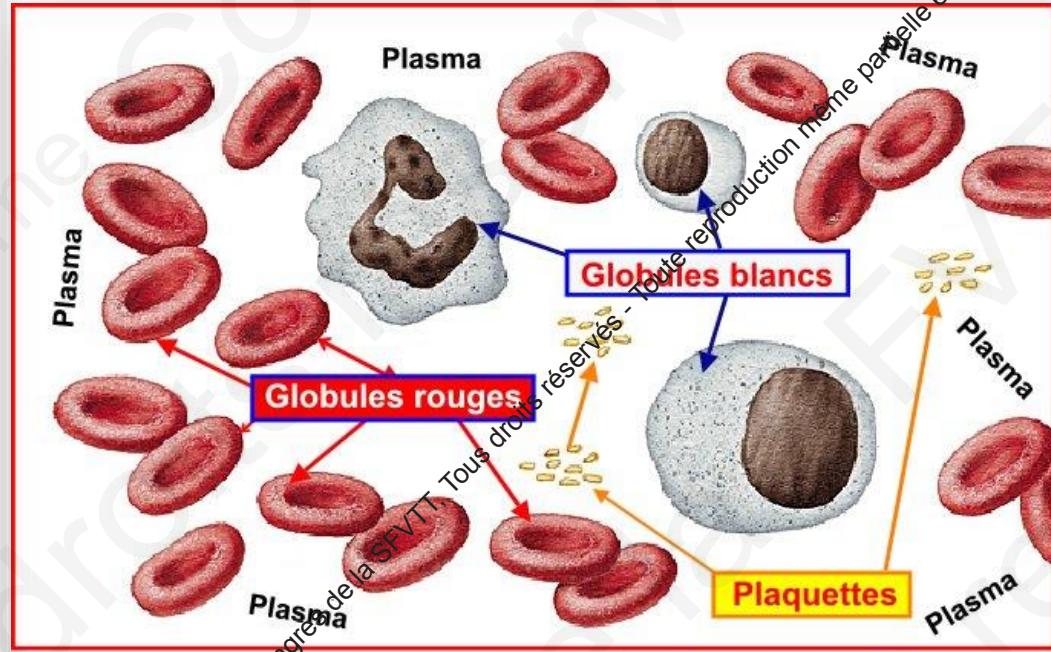
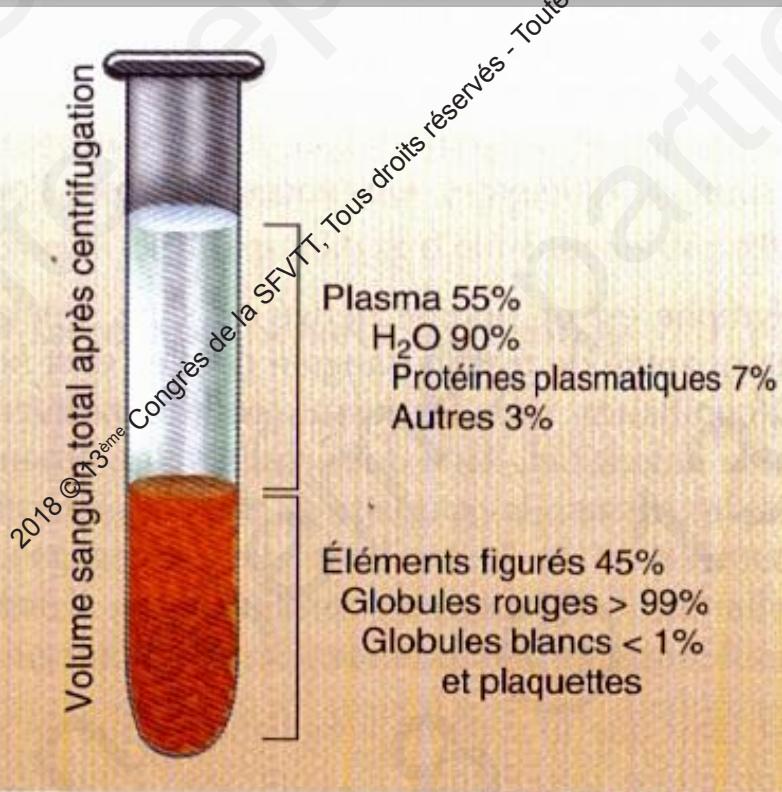
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Le mythe du sang artificiel



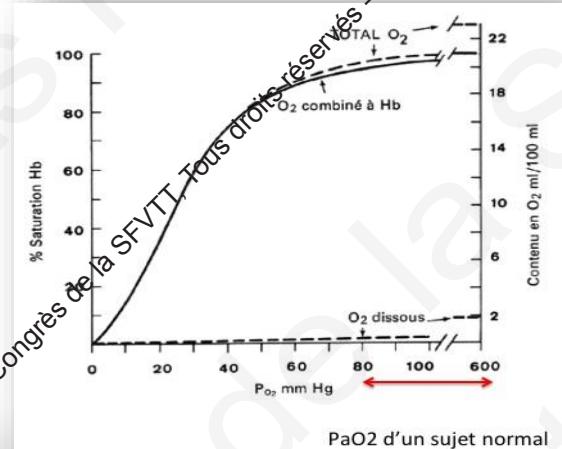
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Que faut-il « remplacer »



Fonctions érythrocytaires

- Transport de l'O₂
 - Transport du CO₂
- Épuration des radicaux libres



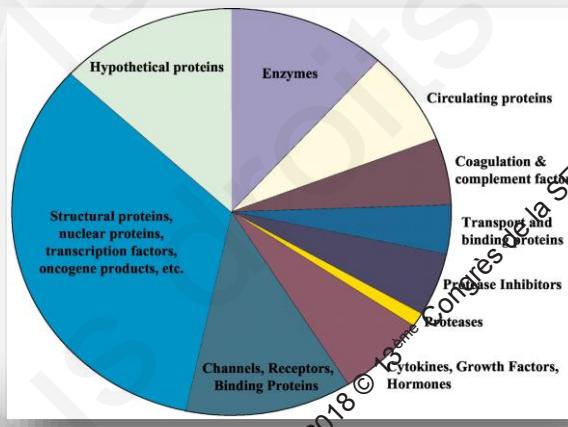
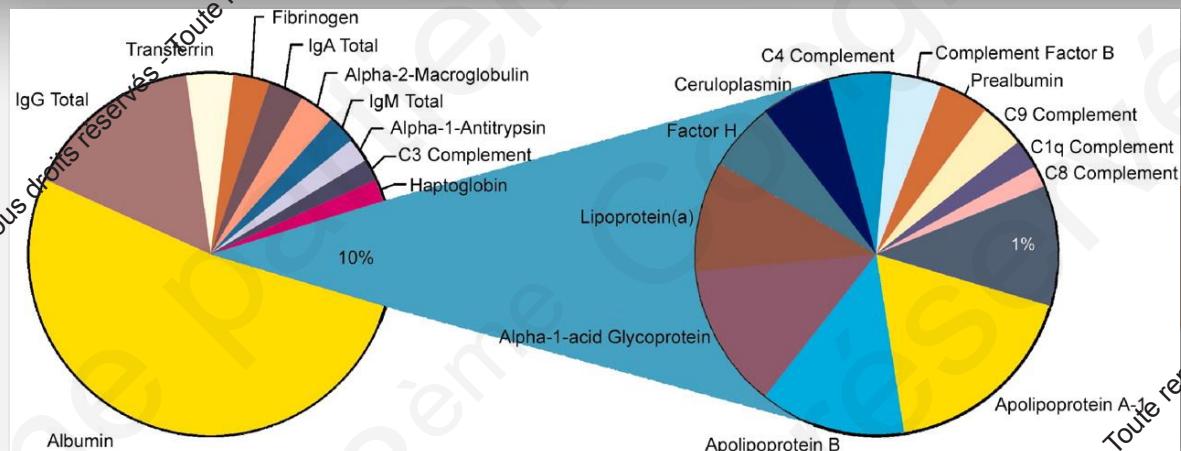
Fonctions plaquettaires



- 1. Hémostase primaire** : PQ + vWF sur le collagène
- 2. Surface PQ (& microparticule) + FVa → surface catalytique ou génération de thrombine**
- 3. Agrégation PQ → organisation du réseau fibrinaire et rétraction**
- 4. Sécrétion PQ → recrutement PLT, PAI-1/A2AP (anti-fibrinolyse), sCD40L (activation immunitaire), sérotonine (vasoconstriction)**
- 5. Maintien de l'intégrité endothéliale**



Fonctions plasmatiques



Les substituts de l'hémoglobine



Trois grandes catégories

1. Composés chimiques
2. Les biotechnologies
3. Issus des cellules souches

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

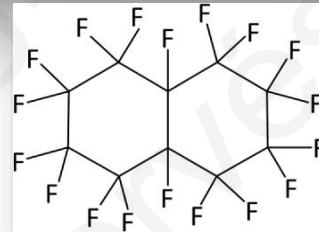
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Les composés chimiques : PFC



Les perfluorocarbones

- Transport O₂
- Insolubles en solution aqueuse
=> nécessité d'émulsifiant
- Taille << GR : microcirculation

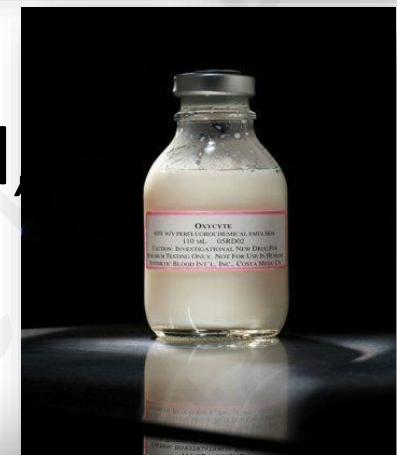


Les composés chimiques : PFC



Les perfluorocarbones

- **Fluosol-DA 20%**
- **Oxygent™** (Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA)
- **Oxycyte®** (Synthetic Blood International, Costa Mesa, CA)



Les composés chimiques : PFC



Limites

- Limitation des doses utilisables
- Nécessité d'une utilisation prolongée
- Impact de l'hémodilution
- Concentrations élevées d'O₂

Perspectives

- Limiter les dommages tissulaires
- Limiter dysfonction d'organes
- Pendant une hypoxie réversible

Les biotechnologies : HBOC



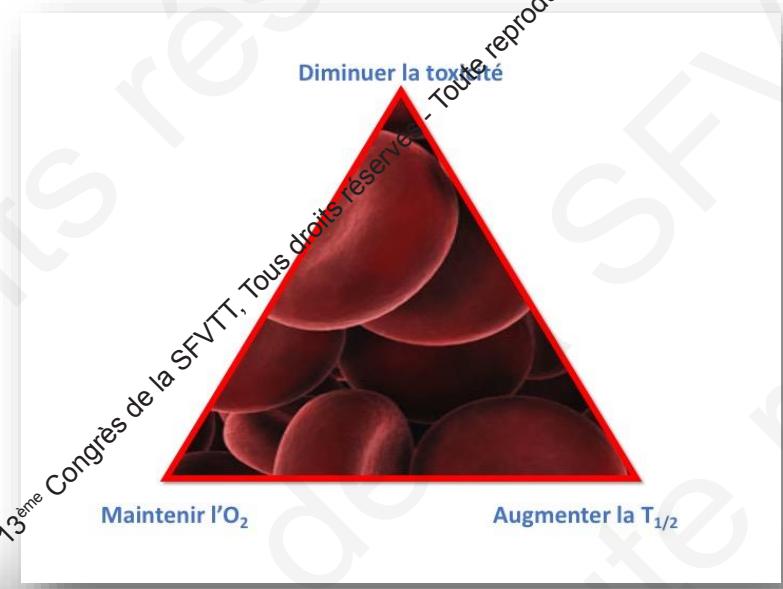
Systèmes hémisynthétiques doubles

1. Hémoglobine transportant l'O₂

- Humaine
- Bovine
- Recombinante

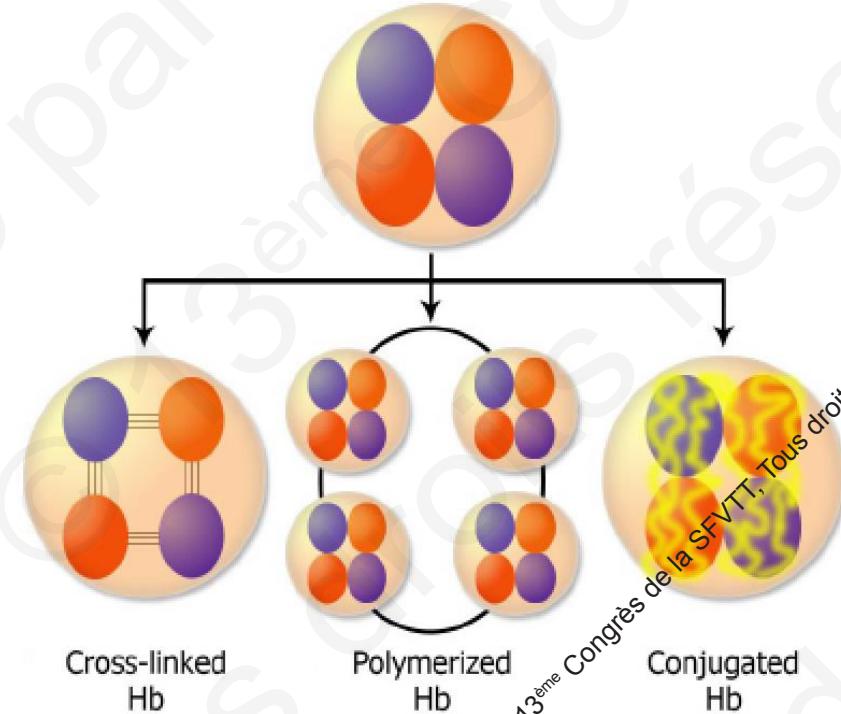
2. « Transporteur »

- Chimique
- Polymère
- Microparticule



Les biotechnologies : HBOC

HBOC acellulaires



Les biotechnologies : HBOC

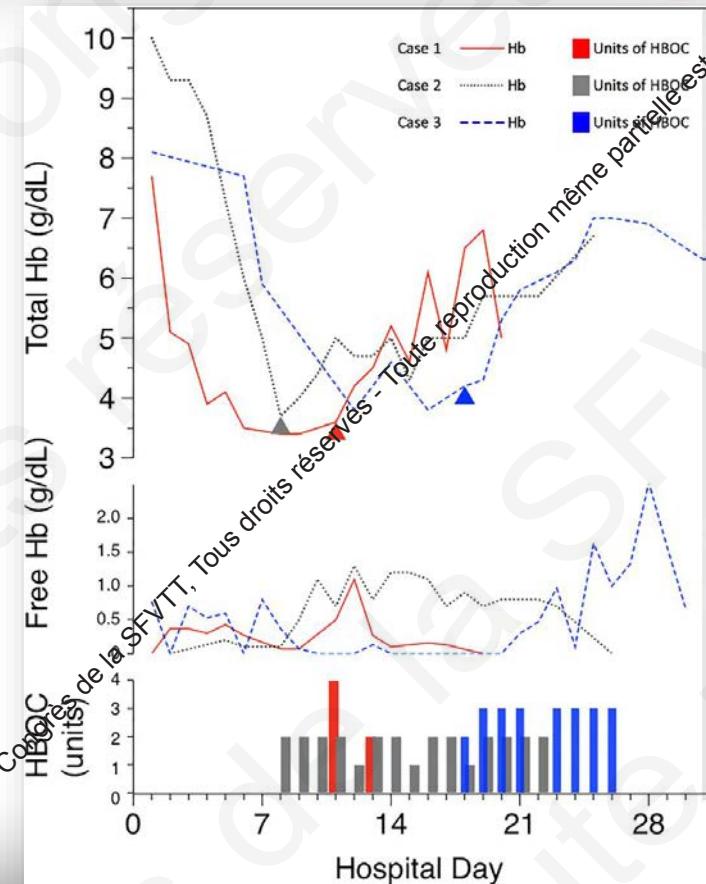


• HemoPure®

- Autorisation Phase III refusée (FDA)
- Autorisation en médecine vétérinaire, Russie, Afr.Sud
- Diminue les besoins en CGR



Davis et al. Transfusion 2018



Les biotechnologies : HBOC



- **HemoPure®**
- **HemAssist®**
 - Arrêté fin des années 90
 - 72% de mortalité dans l'essai clinique
- **PolyHeme®**
 - Refus d'autorisation (FDA, 2009)
 - La société arrête le projet (2009)
- **HemoSpan®**
 - Arrêt phase III pour toxicité



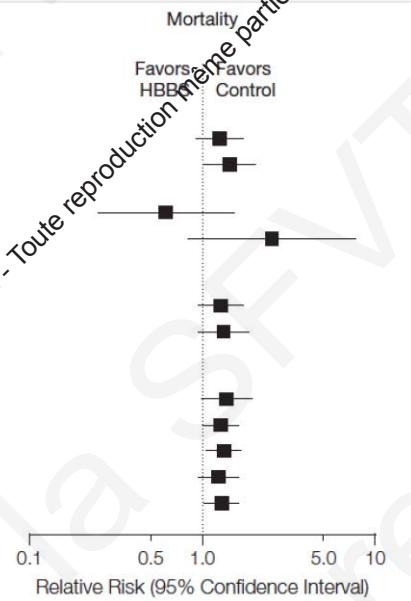
Captation du NO

Aujourd’hui les HBOC

- **Vasoconstriction – HTA**
- **Effets gastro-intestinaux**
- **Élevation des enzymes pancréas/foie**
- **Atteintes cardiaques**
- **Enurotoxicité**
- **Néphrotoxicité**

Patient type	No. of Studies	Total No. of Patients
Trauma	7	681
Elective orthopedic or vascular surgery	5	2451
Cardiac surgery	3	568
Stroke	1	85
Control		
Non-blood product	10	1081
Blood product	6	2630
Product removed (No. of patients excluded)		
HemAssist (910)	7	2801
Hemopure (1458)	15	2253
Hemolink (359)	14	3352
PolyHeme (910)	13	2801
Hemospan (74)	15	3637

Capture d'écran

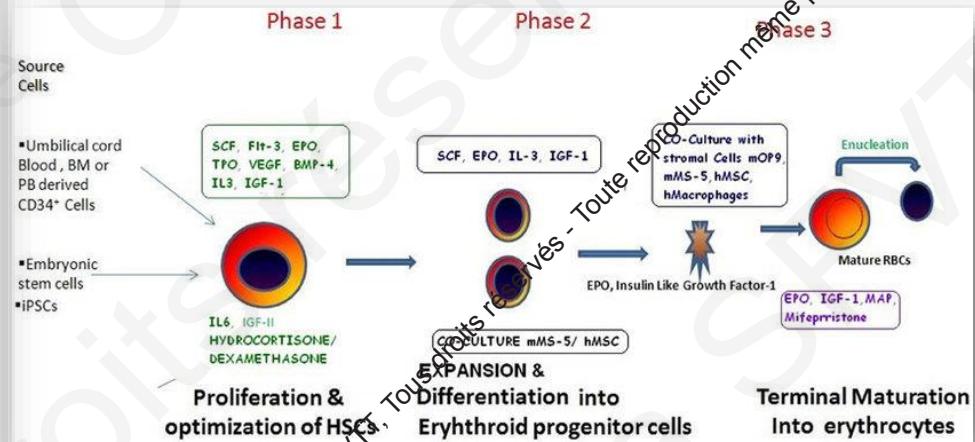
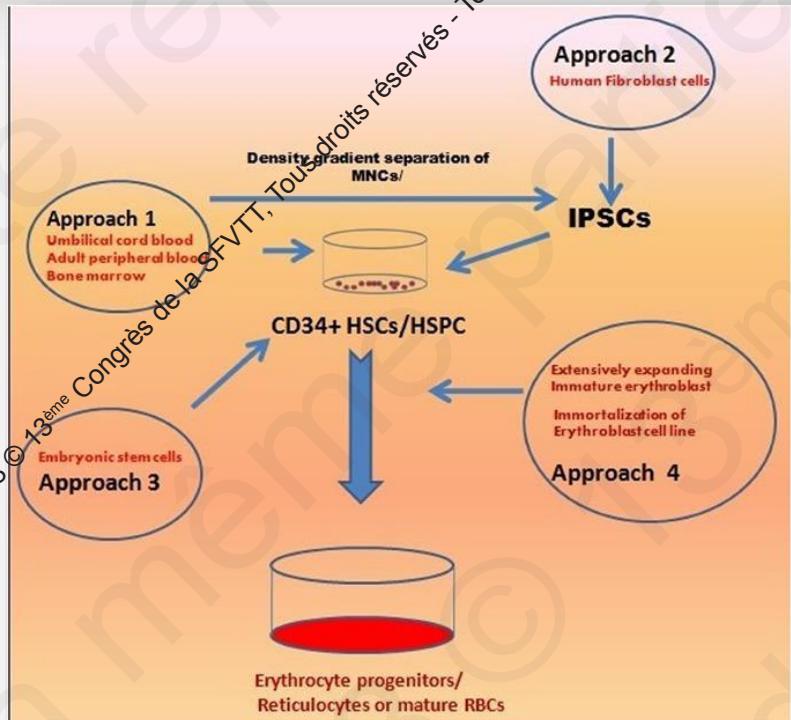


Les biotechnologies : HBOC

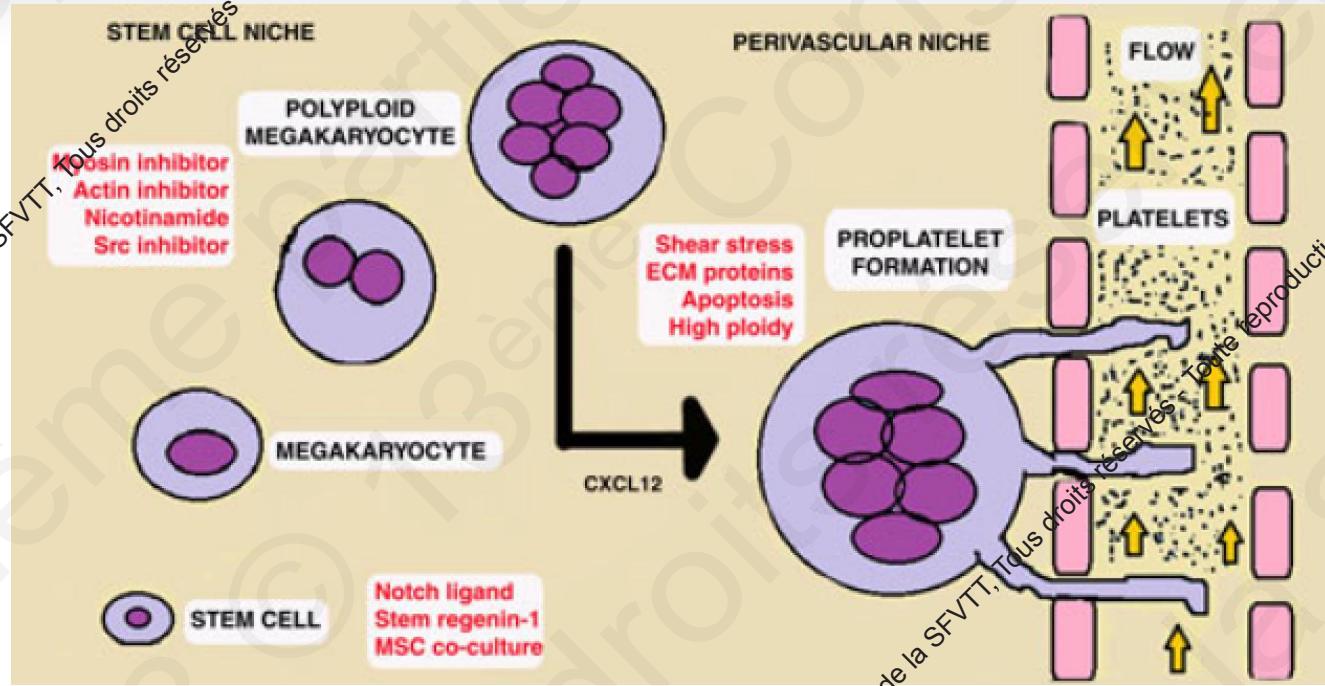
HBOC cellularisées

Encapsulated Hb based HBOCs	Materials used	Representative design names
	Hb encapsulated within Collodion (nitro-cellulose) membrane bound or PEG-PLA polymer membrane bound micro- or nanoparticles	Artificial Hb Corpuscle
	Hb encapsulated along with various redox enzymes within Collodion or PEG-PLA based membrane bound micro- or nanoparticles	Artificial Hb Corpuscle
	Hb encapsulated within sub-micron size lipid vesicles (liposomes) and PEGylated liposomes (i.e. 'Stealth' liposomes)	Liposome-encapsulated Hb (LEH), 'Neohemocyte', 'TRM-645 Neo Red Cells', 'Hb Vesicles (HbV)' etc.
	Hb encapsulated within sub-micron size polymeric vesicles (polymersomes) made from amphiphilic block copolymers like PEG-PBD, PEG-PLA, PEG-PCL etc.	Polymersome Encapsulated Hb (PEH)

Globules rouges issus de cellules souches



Plaquettes issus de cellules souches

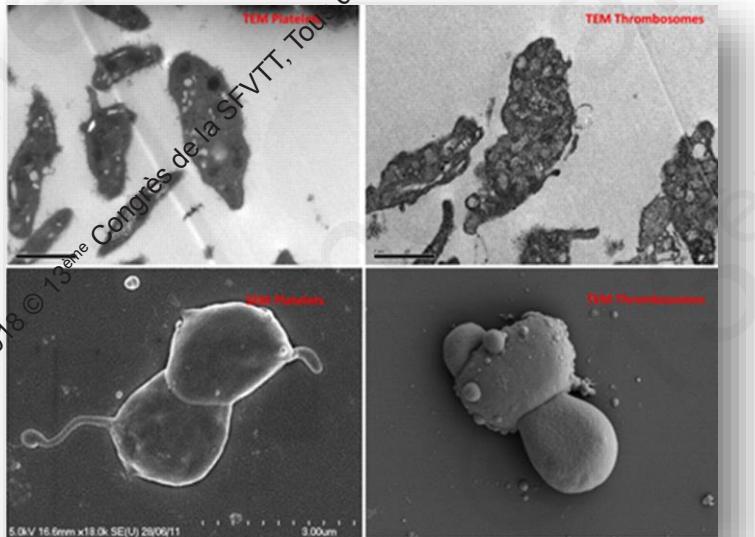


2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

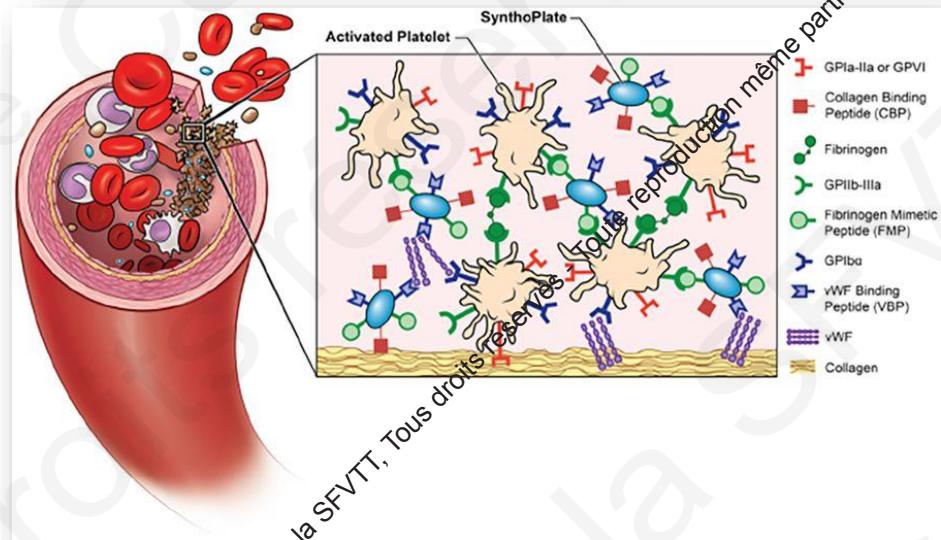
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Substituts de plaquettes

Thrombosomes



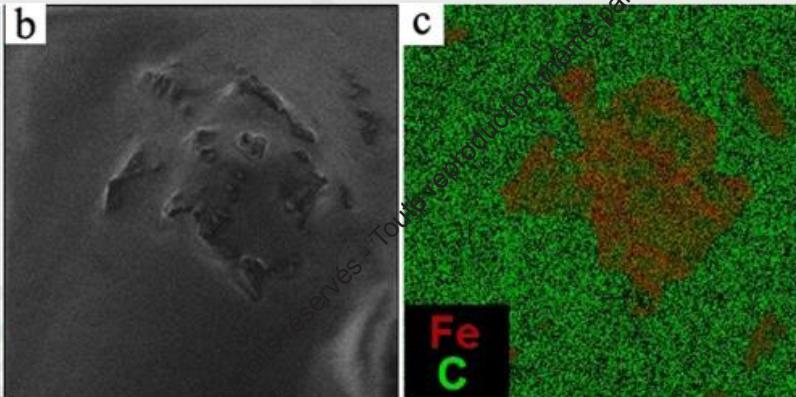
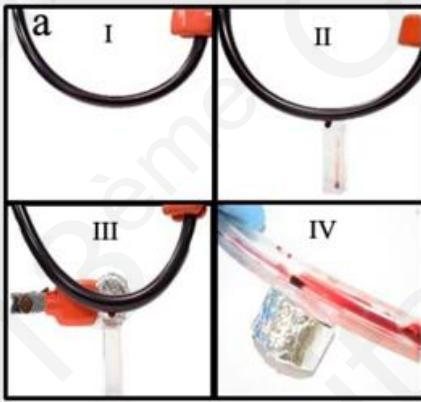
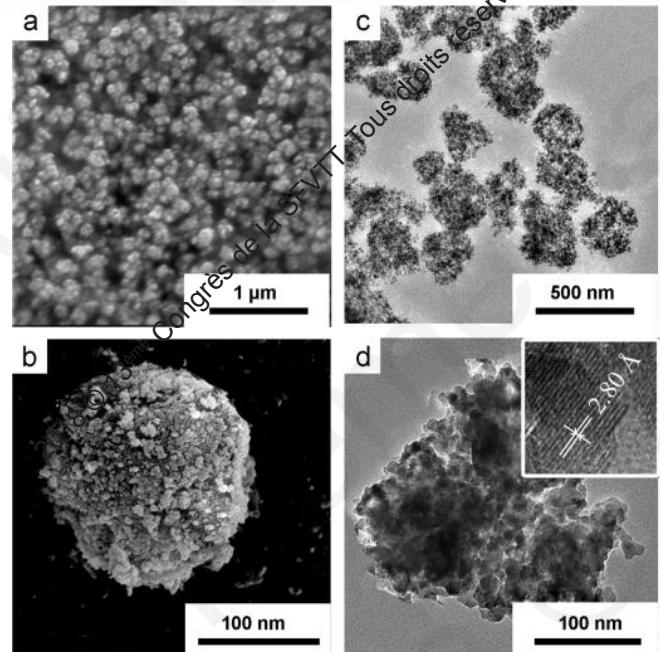
Synthoplate

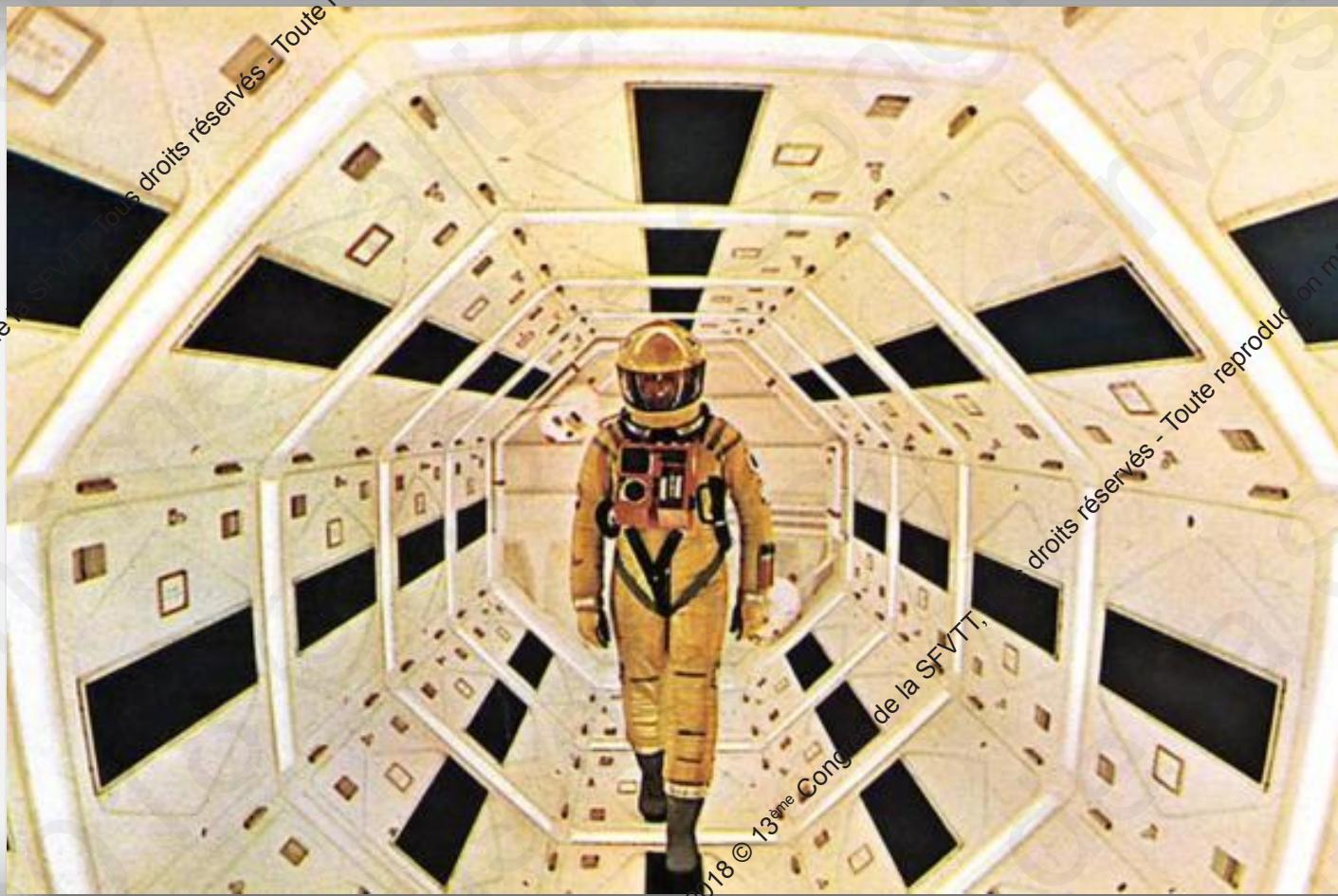


Substituts de plaquettes



THR@ferria NPs



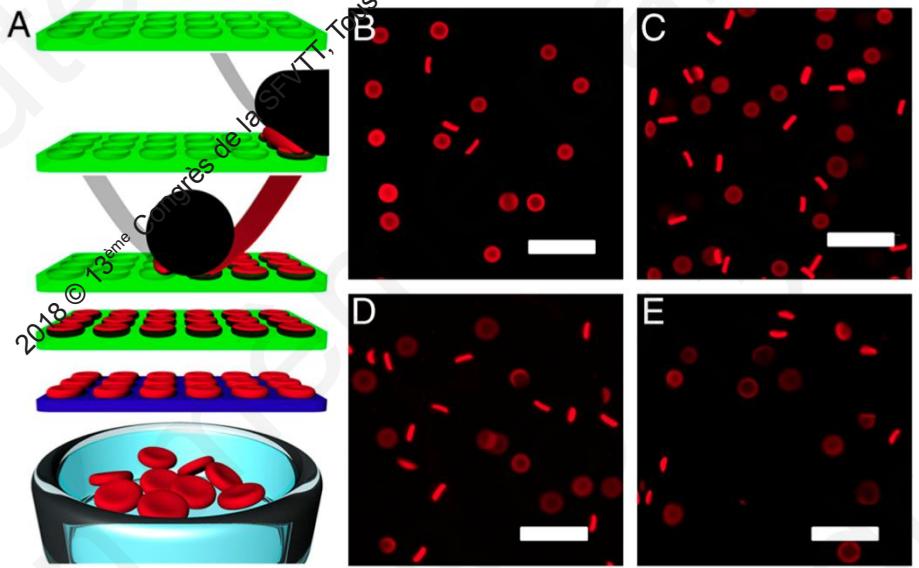
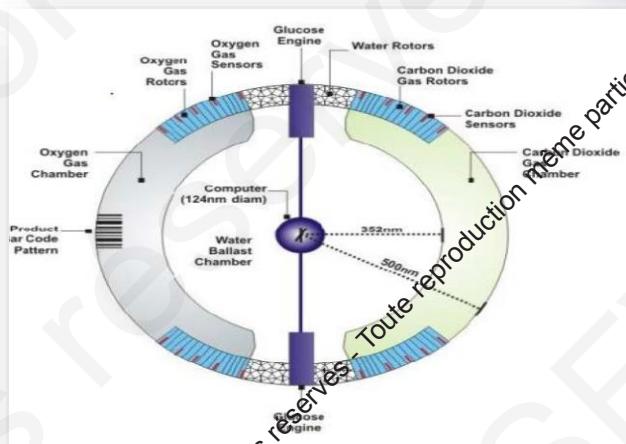


2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Le futur...



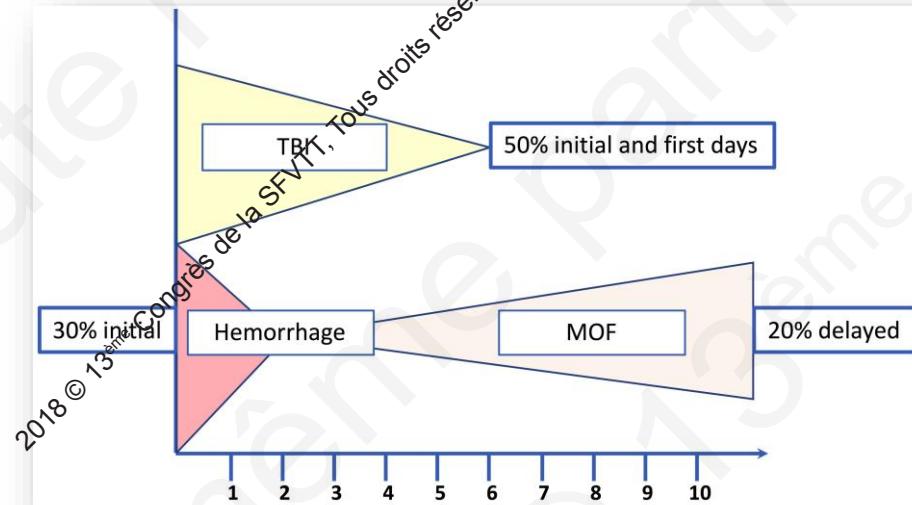
Le futur : c'était hier!



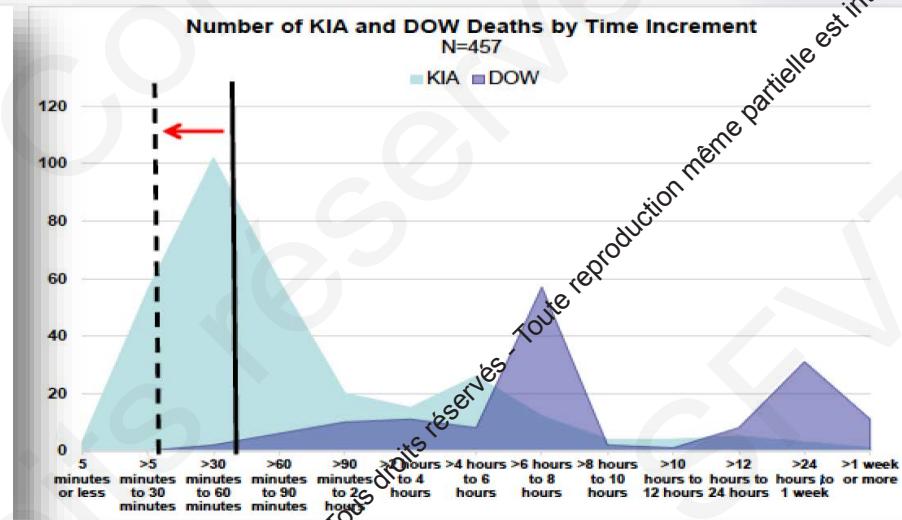
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Le choc hémorragique

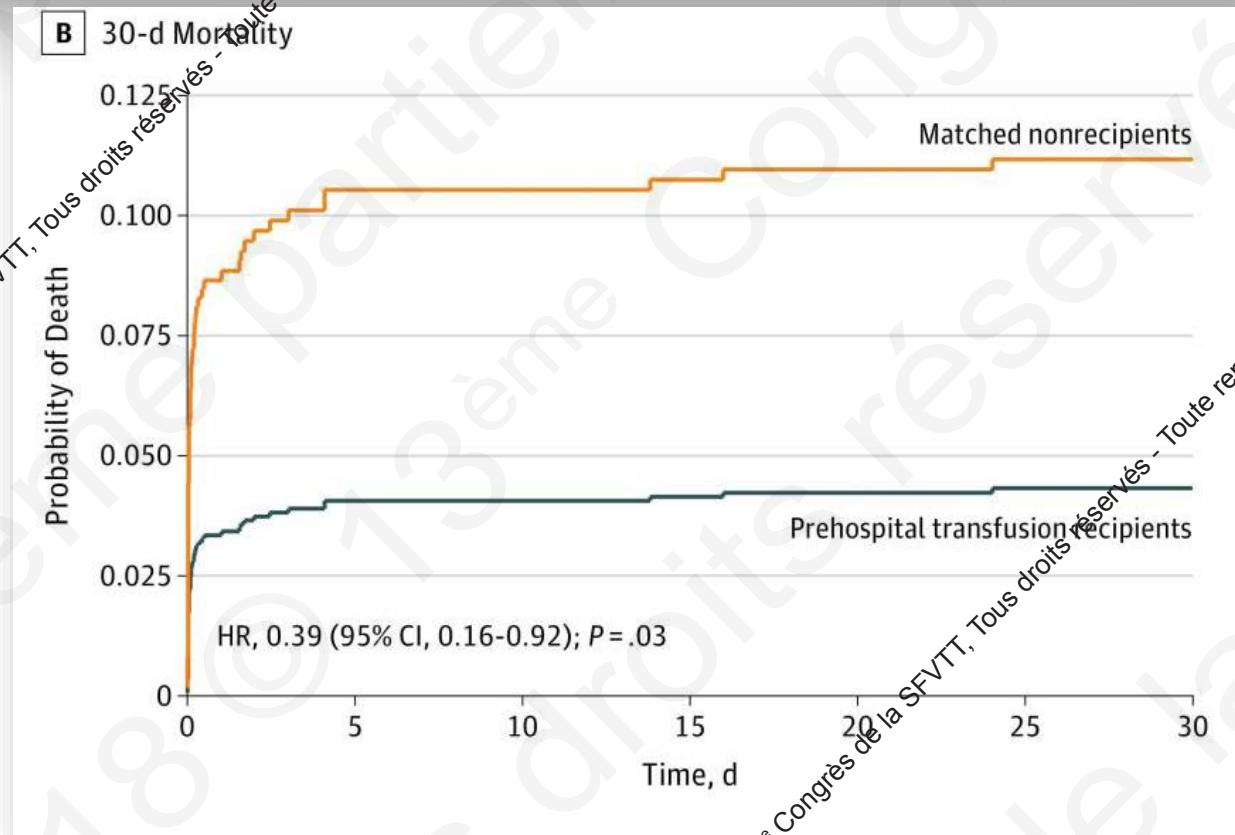


Keene et al. J R Army Med Corps 2016



Cap NATO Blood Panel Meeting 2018

Ce qu'il faut faire : intervenir vite

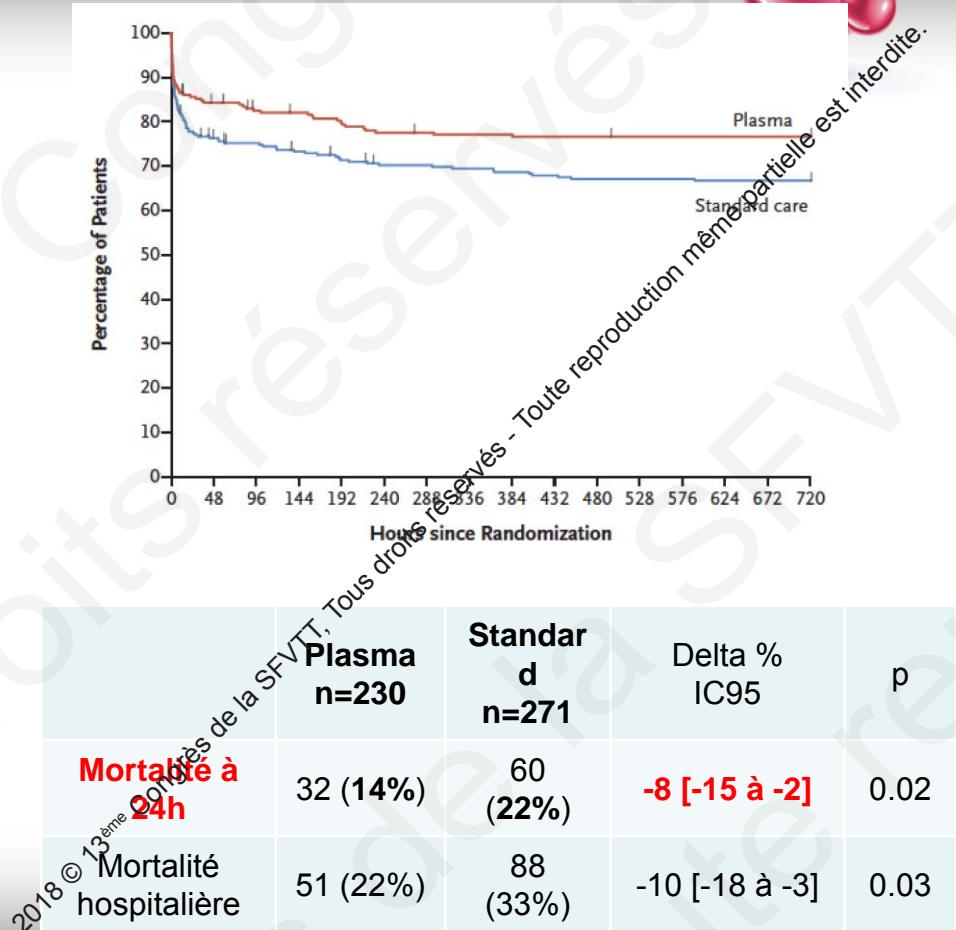


Shackelford et al. © JAMA 2017

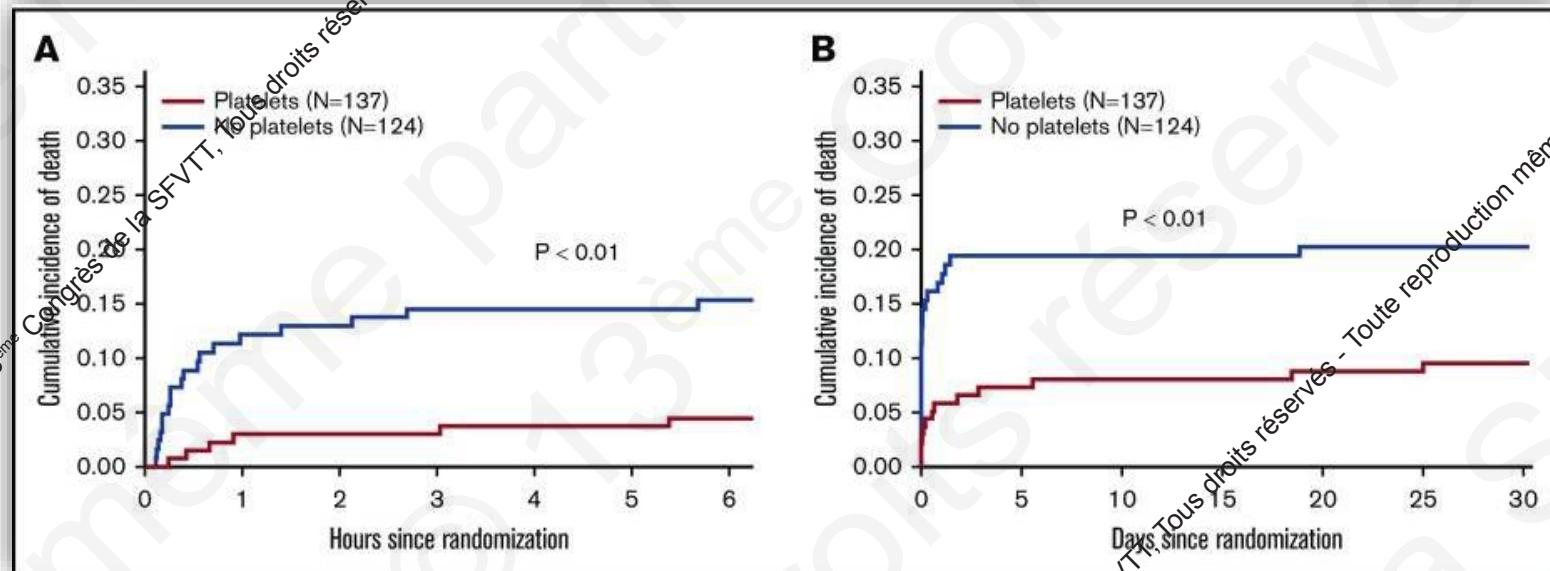
Ce qu'il faut faire : du plasma

	Plasma n=230	Standard n=271
Age (med)	44	46
Homme (%)	71	74
Blessure traumatique (%)	81	84
Trauma pénétrant (%)	20	18
Volume pré-hosp crystalloïdes (med)	500	900
CGR pré-hosp (%)	26	42
ISS	22	21
Délai transport (med)	42	40

Sperry et al. NEJM 2018



Ce qu'il faut faire : des plaquettes



Cardenas et al. *Blood Advances* 2018

Ce qu'il faut faire : ne pas perdre de temps



TABLE 3. Multivariate Regression Predicting 30-d Mortality

	OR	95% CI	p
Time to receipt of first cooler, min	1.05	1.01–1.09	0.016
Anatomic injury severity (ISS)	1.05	1.03–1.06	<0.001
Disturbed arrival physiology (w-RTS)	0.61	0.53–0.69	<0.001
Randomization group (1:1:2)	1.46	0.92–2.20	0.102
RI, units	1.03	0.60–1.44	0.184

Meyer et al. J Trauma 2017

Faisable ? Paris en 2015

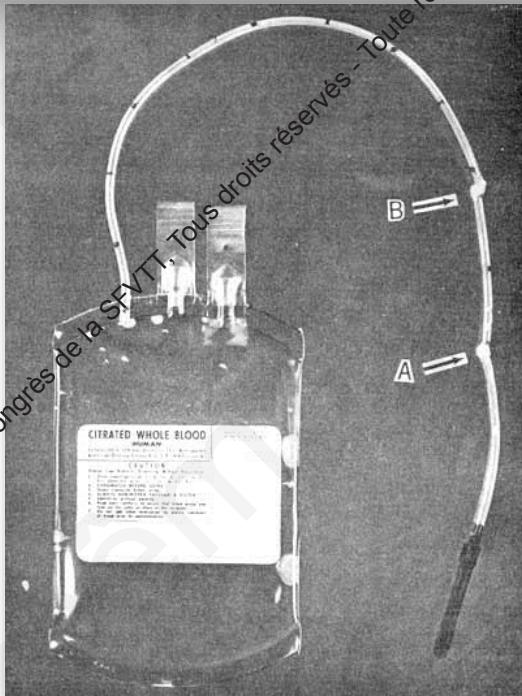
- HIA Percy et Bégin
- Attentats de November 2015
- **52 patients - 3 heures**
 - 33 à transfuser (8P1 + 22P2+ 3TM)
 - **147 PSL**

- **Délai de transfusion chez ces patients**
 - Parmi les plus sévères (*with an ISS > 15*)
 - **PFC : 180 min [73-260]**
 - **CGR : 90 min [40-125]**
- **Délais transfusionnels “habituels”**
 - **PFC : 78 min**

Seuls 37% des patients nécessitant une TM ont reçu du plasma dans la première heure post-admission



Le moyen : le sang total froid



Plastic Blood Collection
Container with Integral Donor
Set
20 April 1954



STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)



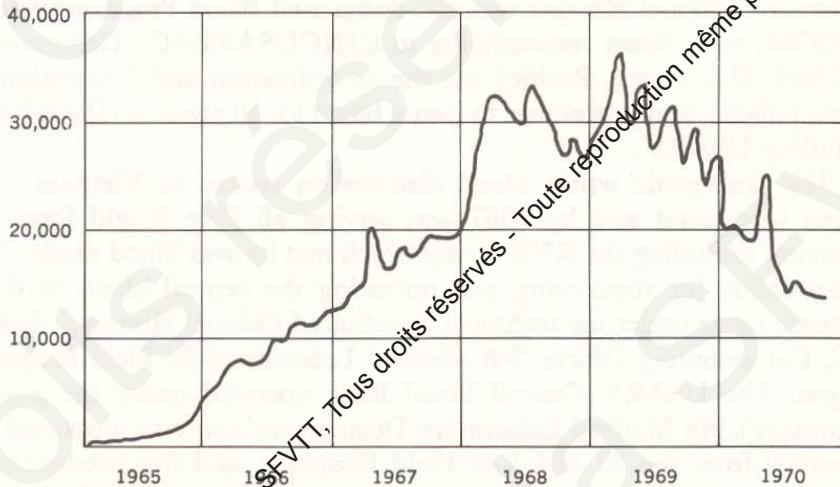
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés
Toute reproduction même partielle est interdite.



STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)

1. On l'a déjà fait

**US Military use of low titer group O WB
in Vietnam (also towards end of Korea)**



¹ Includes shipments from the continental United States, the Pacific Command, and blood

1967-1969 = 364,900 WB transfused

Courtesy Col (Dr.) Alan Murdock

STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)

1. On l'a déjà fait
2. C'est plus simple !



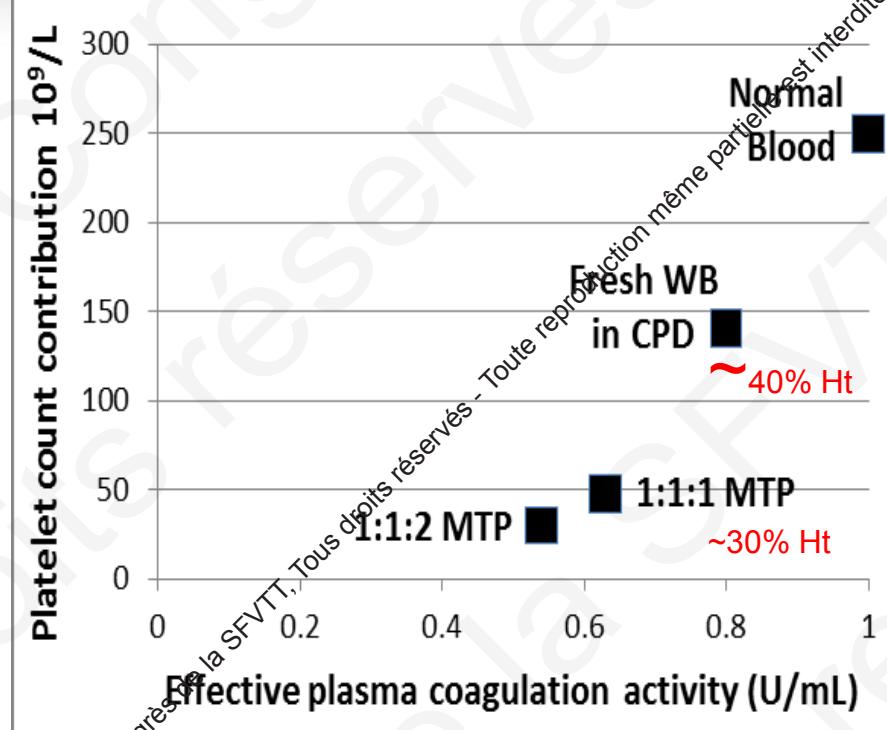
2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)

1. On l'a déjà fait
2. C'est plus simple
3. C'est plus concentré

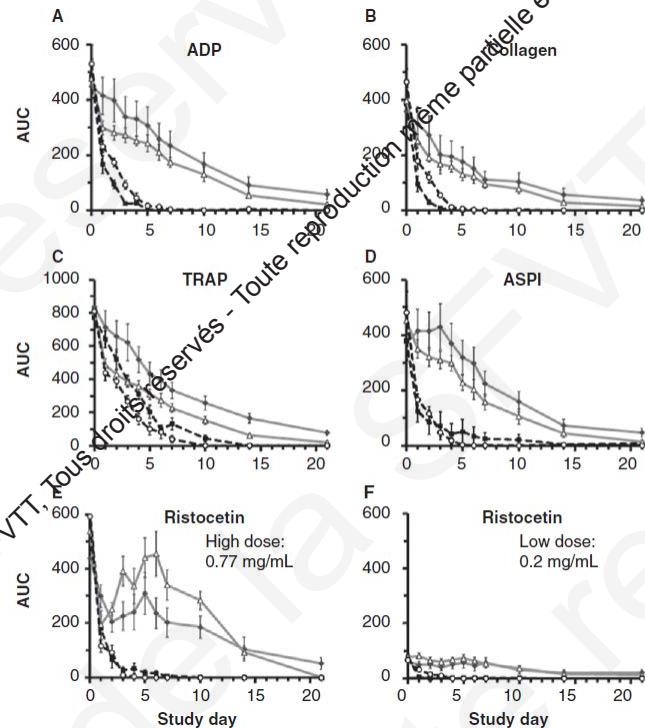
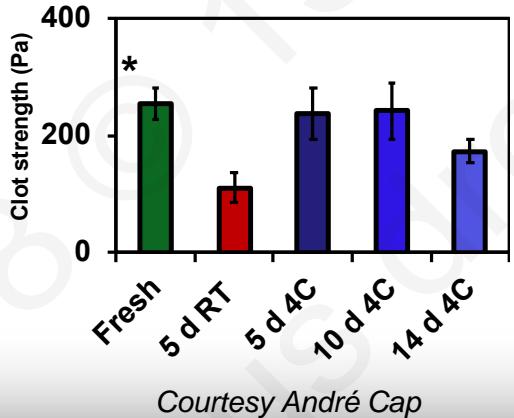
	Sang Total	1:1:1
Hemoglobine g/dL	12 – 13	9
Plaquettes (G/L)	138 – 165	90 – 120
Coagulation	Normal	60% dilution
TEG	Normal	Réduit
PLT aggregation	≥ 50% basal J7-10 à 4°C	Perte quasi complète J7 à 22°C
Anticoagulant et solutions additives (mL/6U)	378	1055



Courtesy Dr. John Hess

STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)

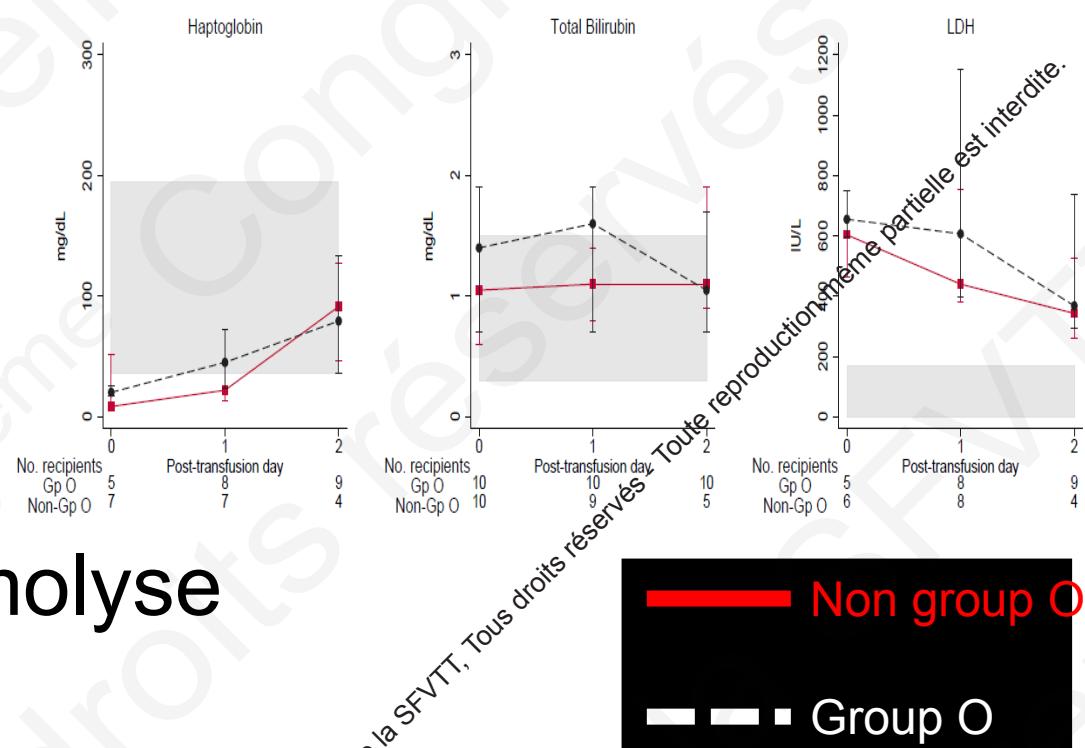
1. On l'a déjà fait
2. C'est plus simple
3. C'est plus concentré
4. Les plaquettes sont froides



Pidcock et al. Transfusion 2013

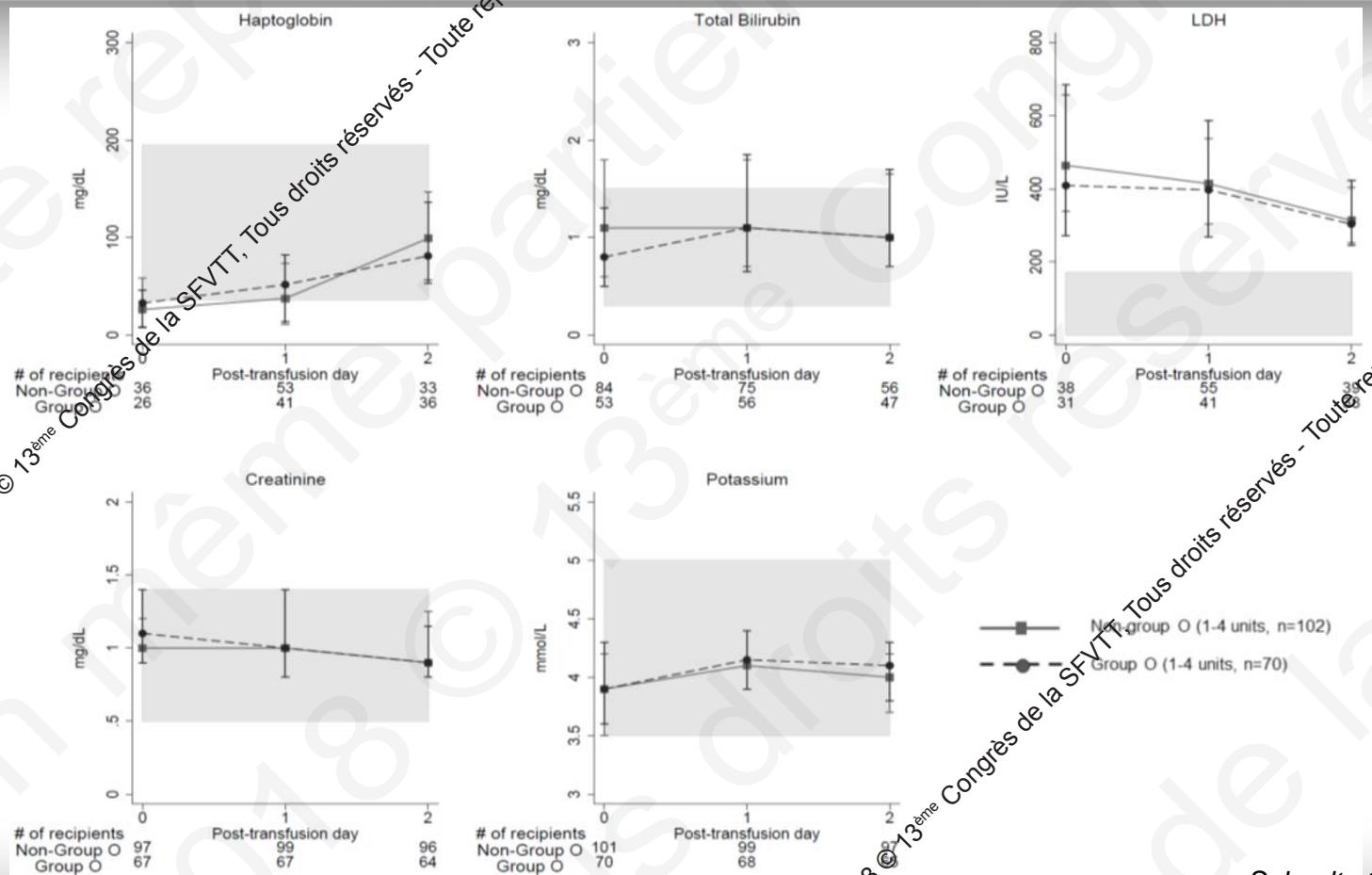
STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)

1. On l'a déjà fait
2. C'est plus simp
3. C'est plus conc
4. Les plaquettes
5. Personne n'hémolyse



Seheult et al. Transfusion 2018

STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)



Seheult et al. Transfusion 2018

STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)



- 1. On l'a déjà fait**
- 2. C'est plus simple**
- 3. C'est plus concentré**
- 4. Les plaquettes sont froides**
- 5. Personne n'hémolyse**
- 6. Le résultat n'est pas pire**

2018 © 13^e Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^e Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

STOD : 6 bonnes raisons (M.Yazer)



	Component therapy (n=135)	LTOWB (n=135)	
In-hospital mortality, (%)	33/135 (24.4)	25/135 (18.5)	0.24
6-hour mortality, (%)	5/135 (3.7)	4/135 (3.0)	0.74
24-hour mortality, (%)	17/135 (12.6)	12/135 (8.9)	0.33
Death due to bleeding	6/135 (4.4)	8/135 (5.9)	0.58
Death due to traumatic head injury	20/135 (14.8)	11/135 (8.2)	0.09
Death due to multi-organ failure	7/135 (5.2)	6/135 (4.4)	0.78
Time to normalization of elevated plasma lactate levels, hours	13.2 (4.4 – 26.8)	8.1 (3.7 – 15.4)	0.05
Acute kidney injury, (%)			
Increased creatinine x 1.5 over baseline	8/126 (6.4)	10/126 (7.9)	0.63
Increased creatinine x 2 over baseline	0/126 (0)	2/126 (1.6)	0.16
Increased creatinine x 3 over baseline or absolute rise in creatinine \geq 0.5mg/dL or any post-admission creatinine \geq 4.0 mg/dL	10/126 (7.9)	13/126 (10.3)	0.51
Hospital length of stay, days	13.0 (5.0 – 19.0)	12.0 (4.0 – 22.0)	0.60
ICU length of stay, days	4.0 (1.0 – 10.0)	3.0 (1.0 – 9.0)	0.16
ICU free days	6.0 (1.0 – 10.0)	5.0 (1.0 – 11.0)	0.32
Days on ventilator	1.0 (0 – 6.0)	1.0 (0 – 5.0)	1.00
Ventilator free days	9.0 (2.0 – 14.0)	8.0 (2.0 – 14.0)	0.45

Courtesy Mark Yazer

Gurney et al. submitted

Table 2. Adjusted odds of mortality in FWB patients versus matched^a RBC patients

Question ^b	n	Events	Exposure	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p value
1	1,105	71	FWB vs. CT	0.27	0.13 – 0.58	0.001
2	74	13	FWB ^c vs. CT	0.07	0.004 – 1.26	0.072
	1,105	71	FWB ^d vs. CT	0.35	0.14 – 0.79	0.011
3	1,085	51	Low Dose ^e vs. No Dose	1.05	0.41 – 2.71	0.913
			High Dose ^f vs. No Dose	0.21	0.06 – 0.68	0.009
4	422	29	FWB ^g vs. CT	0.15	0.03 – 0.78	0.024

Abbreviations: FWB, fresh whole blood; RBC, red blood cell

^aMultilevel mixed-effects logistic regression adjusted simultaneously for the main effects of injury type, patient affiliation, tourniquet use, prehospital blood, and hourly rate of unit RBC/FWB transfusion and covariate head injury assessed by maximum head abbreviated injury scale score or Glasgow coma scale when abbreviated injury scale missing

^bModels address the following specified questions:

- 1) Is FWB associated with reduced 6 hour mortality relative to CT-only?
- 2) Does severe head injury modify the association of FWB with mortality relative to CT-only?
- 3) After omitting the 20 CT-only decedents who did not respond to CPR and may have been deemed futile for further transfusion, does FWB exhibit a dose-response effect in association with 6 hour mortality relative to CT-only?
- 4) Does the association of FWB with 6 hour mortality remain consistent after adjustment for additional covariates in the subgroup of patients with non-missing values?

^cSubset of patients with severe head injury

^dAdjusted for interaction between severe head injury and FWB use, where no severe head injury was referent group

^eDose was calculated as units of FWB divided by the total units of FWB and RBCs. Patients categorized as low dose received a dose <0.33 % RBC-containing median=63.3% (71.1–70.0), min=47.1%, max=100%, while high dose patients received a dose ≥0.33 % RBC-containing median=71.4% (63.6–83.3), min 20.0%, max=100%. Referent equals no dose (% RBC-containing median=54.0% (50.0–66.7), min=25%, max=100%).

^fAdjusted for injury severity score, maximum abbreviated injury scale, admission base deficit, age, gender, shock, and time from injury to Role 2 facility

Oui mais il faut une étude !



blood

1991 77: 930-936

Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children

CS Manno, KW Hedberg, HC Kim, GR Bunin, S Nicolson, D Jobes, E Schwartz and WI Norwood

	Cold FWB	Blood (1:1:1)	P value
24 hr blood loss (ml/kg)	44.8 (± 6)	74.2 (± 9)	0.03
24 hr blood loss (ml/kg) < 2 yrs	51.7 (± 7.4)	96.2 (± 11)	0.001
PTT (30 min)	39.7(± 3.4)	43.3 (± 1.8)	0.06
Fibrinogen (mg/dl)	195 (± 5.6)	184 (± 4.8)	0.07
PLT aggregation (30 min)		most reduced ADP, epinephrine, collagen	0.02

Oui mais il faut une étude !

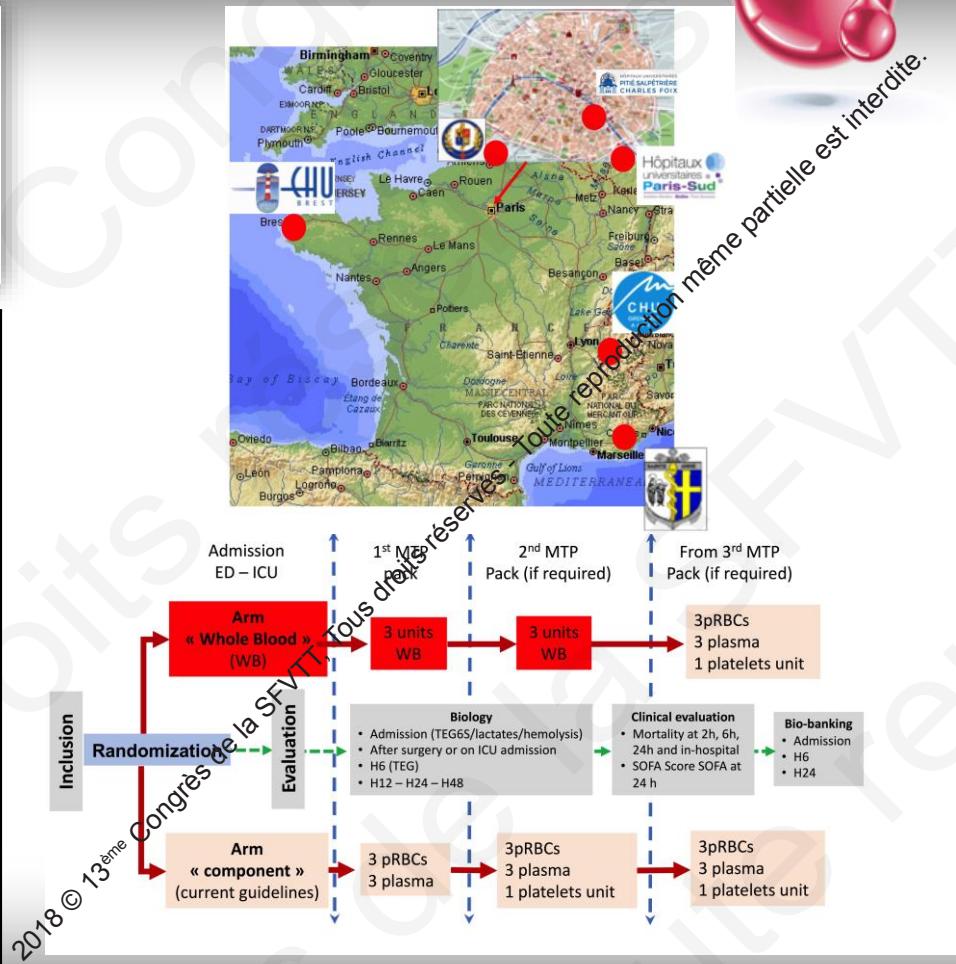
blood

1991 77: 930-936

Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children

CS Manno, KW Hedberg, HC Kim, GR Bunin, S Nicolson, D Jobes, E Schwartz and WI Norwood

	Cold FWB	Blood (1:1:1)	P value
24 hr blood loss (ml/kg)	44.8 (± 6)	74.2 (± 9)	0.03
24 hr blood loss (ml/kg) < 2 yrs	51.7 (± 7.4)	96.2 (± 11)	0.001
PTT (30 min)	39.7(± 3.4)	43.3 (± 1.8)	0.06
Fibrinogen (mg/dl)	195 (± 5.6)	184 (± 4.8)	0.07
PLT aggregation (30 min)	most reduced ADP, epinephrine, collagen		0.02



Seuls au monde?



TABLE 2. Names of the participants in this survey

Brooke Army Medical Center, San Antonio, TX
Cincinnati University, Cincinnati, OH
Cooper University, Camden, NJ
Emory University, Atlanta, GA
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT
Johns Hopkins University, Baltimore, MD
Mayo Clinic, Rochester, MN
Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, PA
University California at Los Angeles, Los Angeles, CA
University of Oregon, Portland, OR
University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA
University of Texas, Houston, TX
University of Texas, San Antonio, TX
University of Washington in St Louis, St Louis, MO
Wake Forest University, Winston-Salem, NC

TABLE 1. Demographic information on the LTOWB programs at the 16 hospitals who responded to the THOR/AABB survey

1. How many units of LTOWB can a patient receive?	5 (± 1) range 3-8
Mean ($\pm SD$) at the 11 sites with a limit on the number of LTOWB units	
Number of sites without an upper limit of LTOWB units	2
Number of sites without an upper limit of LTOWB units, but the transfusion and trauma physicians must communicate about the patient's ongoing needs	
2. What type(s) of patient(s) qualify(ies) to receive LTOWB?	
Trauma patients only	11 (69)
Trauma and all nontrauma massive bleeding recipients	5 (31)
3. What is the D type of the LTOWB supplied to males?	
D+ only	6 (38)
D- only	3 (19)
D+ and D- are available	7 (44)
4. What is the D type of the LTOWB supplied to females?	
D+ only regardless of her age	2 (13)
D- only regardless of her age	2 (13)
D- if she is of reproductive age (defined locally), D+ if she is older	5 (31)*
D+ LTOWB is only provided to females older than reproductive age (defined locally)	5 (31)
LTOWB is not provided to females of any age	2 (13)
5. Is the LTOWB leukoreduced?	
Yes	9 (56)
No	7 (44)

Yazer et Spinella Transfusion 2018

Des plaquettes oui, mais des plaquettes froides!



Gold standard de l'évaluation

- survie *in vivo*
- augmentation de la numération plaquettaire
 - Implicitement
 - circulation = fonctionnalité
 - et sa diminution vaut baisse de fonction

Long débat

Tranché dans les années 1980 en faveur de 22° C

Rationnel des conditions de conservation



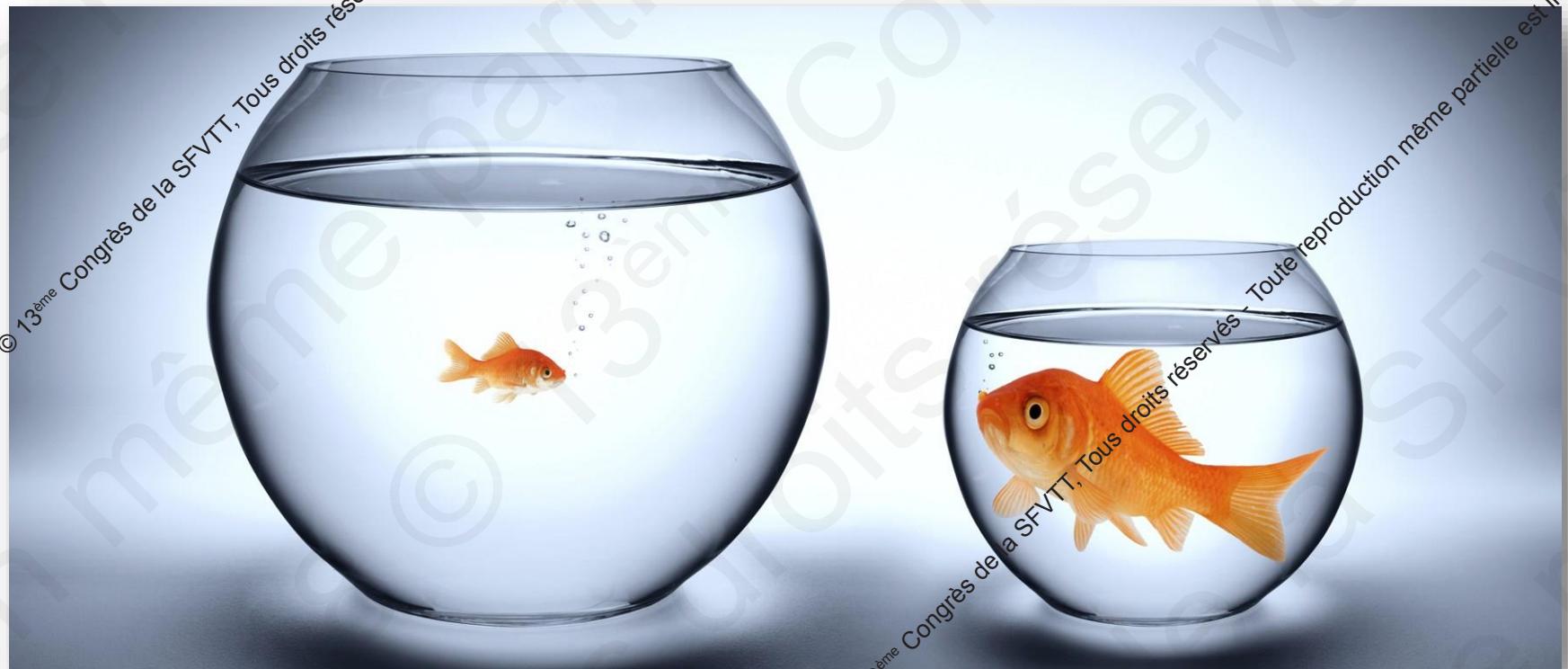
PLATELET PRESERVATION*

Effect of Storage Temperature on Maintenance of Platelet Viability – Deleterious Effect of Refrigerated Storage

SCOTT MURPHY, M.D., AND FRANK H. GARDKKE, M.D.

Abstract Standard refrigerated storage (at 4°C) resulted in a marked shortening of the life-span of platelets labeled with ^{51}Cr and reinfused into the original donor. Storage at ambient, room temperature (22°C) preserved a normal platelet life-span.

Platelets stored at this higher temperature should be adequate for transfusion purposes for as long as 96 hours. The use of cold temperatures should be abandoned in the preparation and storage of platelets for transfusion purposes.



2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Les produits sanguins du futurs dans le choc hémorragique



- Le sang total O « low titer »**
- Le plasma A/AB décongelé 5 jours**
- Le plasma lyophilisé**
- Les plaquettes à +4°C**

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Produits Sanguins du Futur

Christophe Martinaud (MD, PhD)
CTSA

