

CONGRÈS DE LA
SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
D'HÉMAPHÉRÈSE

MONTPELLIER
7 NOVEMBRE 2018



TRANSFUSION PLAQUETTAIRE: QUELLE PLACE AUJOURD'HUI POUR LES PLAQUETTES D'APHÉRÈSE?

Dr Catherine HUMBRECHT
EFS GRAND EST

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION

Les premiers concentrés plaquettaires

- ➔ Duke, en 1910, met en évidence le bénéfice de la transfusion de ST sur les saignements de patients thrombopéniques (Duke JAMA 1910)
- ➔ Jusque dans les années 60: transfusion de ST frais
- ➔ 1ères aphérèses axées sur les plaquettes rapportées en 1961 (Kliman Blood 1961)
- ➔ 2 prélèvements successifs de 500mL de ST, centrifugation, retour des GR, récupération de 250mL de PRP, mélange des 2 unités de PRP.

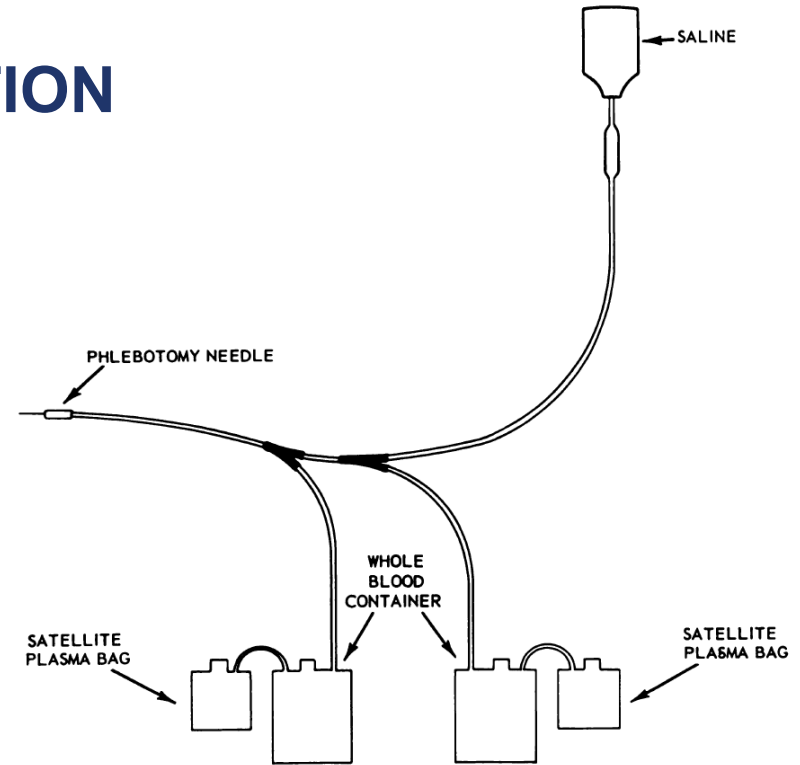


Fig. 1.—Equipment for obtaining 500 ml. of plasma by plasmapheresis.

Table 3.—Median Platelet Counts on the Peripheral Blood of Plasmapheresis Donors and on Platelet-Rich Plasmas Produced

Donor	Donor blood			Platelet-rich plasma		
	No. of counts	Median platelet count $\times 10^3$	Range	No. of plasmas	Median platelet count $\times 10^3$	Range
E. S.	5	273	305–228	8	448	533–358
C. B.	6	288	380–220	7	528	778–463
L. T.	4	243	255–158	8	403	530–323
E. K.	21	263	313–168	25	440	1293–290
F. K.	7	228	248–193	12	518	1250–353

Kliman, Blood, 1961

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION

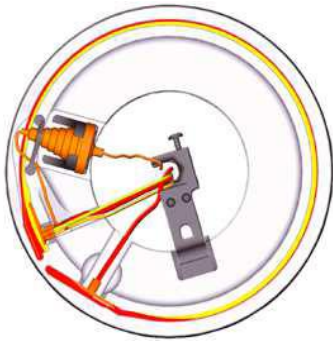
Installation des CP en routine, amélioration de la préparation

- ➔ Séries autopsiques des années 60 confirment le lien entre thrombopénie et mortalité par hémorragie, et le bénéfice de transfusion de PRP prélevé par aphérèse (Hersh JAMA 1965, Han Cancer 1966)
- ➔ La transfusion de plaquettes entre en routine dans les services d'hématologie
- ➔ Améliorations successives:
 - **conditions de conservation:** pH, température, agitation (Murphy NEJM 1969)
 - **acidification des anticoagulants** (Shively Transfusion 1966)
 - **solutions additives:** baisse des complications immunologiques, amélioration tolérance, récupération de plasma (Holme BJH 1987)
 - **poches polyoléfine perméables aux échanges gazeux** (De Wildt Eggen Transfusion 1997)

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION

Séparateurs automatiques actuels

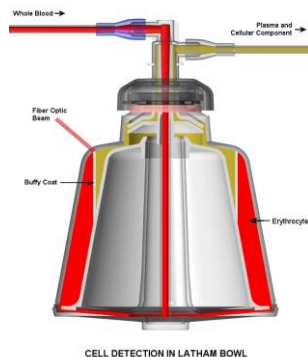
TERUMO: Trima Accel™
Chambre de séparation cône



FRESENIUS
Fenwal Amicus™



HAEMONETICS: MCS+™
Bol Latham



FRESENIUS
COM.TEC™



PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION

L'aphérèse aujourd'hui

- ➔ Optimisation de la séparation GR/CLP/plasma, de la durée et de la tolérance de la procédure
- ➔ Récupération parallèle d'une poche de plasma (plus rarement CGR)
- ➔ DMU clos de bout en bout
- ➔ Addition de solution de conservation possible dès le prélèvement
- ➔ En 2017 en France, l'EFS a réalisé:
 - 2 498 558 dons de sang total
 - 379 284 aphérèses plasmatiques
 - 104 929 aphérèses plaquettaires**
- ➔ Les CPA représentent **1/3 des CP cédés aux ES**

MCP OU CPA?

Les MCP: préparation et conservation

- ↪ **2 techniques de préparation** à partir du sang total:
 - PRP recentrifugé
 - Buffy-coat (Racz Vox Sanguinis 1984)
- ↪ la faible quantité de plaquettes extraites d'une poche de 480 mL de ST (1.10^{11}) nécessite de **mélanger** au moins 4 dons
- ↪ **Mélange manuel ou automatisé**
- ↪ **Avantages des MCP / CPA:** disponibilité, valorisation de la CLP, coût réduit / CPA
- ↪ **Avantages BC / PRP:** récupération de plasma, meilleur rendement

MCP OU CPA?

Enjeux

↪ Sécurité du donneur:

L'aphérèse est moins bien tolérée que le don de ST (+57% d'EID tous grades confondus (rapport HVG 2016))

Différences sur la fréquence des malaises vagues immédiats et réactions au citrate suivant le type de séparateur

↪ Production

Planification des RDV de CPA, disponibilité des donneurs, séparateurs sur un nombre limité de sites, collecte mobile difficile ou impossible suivant les machines

↪ Contrôle qualité

Pas de différences significatives sur la recirculation, la durée de vie, les fonctions plaquettaires (agrégabilité, activation) et les paramètres de conservation (pH, glucose) (Schrezenmeier et Siefried, Vox Sanguinis 2010)

↪ Coût pour le système de santé CPA / MCP :

457 / 315 euros pour $4 \cdot 10^{11}$ plaquettes

↪ Sécurité du receveur

MCP OU CPA?

Sécurité du receveur

- ➔ Pourquoi les MCP ont-ils mis du temps à s'imposer?
 - ➔ Années 90, jusqu'en 2000: incitations de l'AFSSaPS à privilégier les CPA sur l'argument de l'augmentation théorique:
 - du **risque infectieux (viral, vMCJ)**
 - du **risque immunologique**
- car un MCP expose le receveur à davantage de donneurs

MCP OU CPA?

Risque immunologique

- ➔ Immunisation anti-HLA/anti-HPA liée aux leucocytes et plaquettes présents dans les CP
- ➔ La leucoréduction par filtration est réglementaire en France depuis 1998, et diminue de 70% les immunisations anti HLA après transfusion plaquettaire (Vamvakas, Transf Med Rev 1998)
- ➔ Après leucoréduction, le taux d'immunisation et d'états réfractaires est identique entre BC-MCP et CPA
- ➔ Quid du risque infectieux?

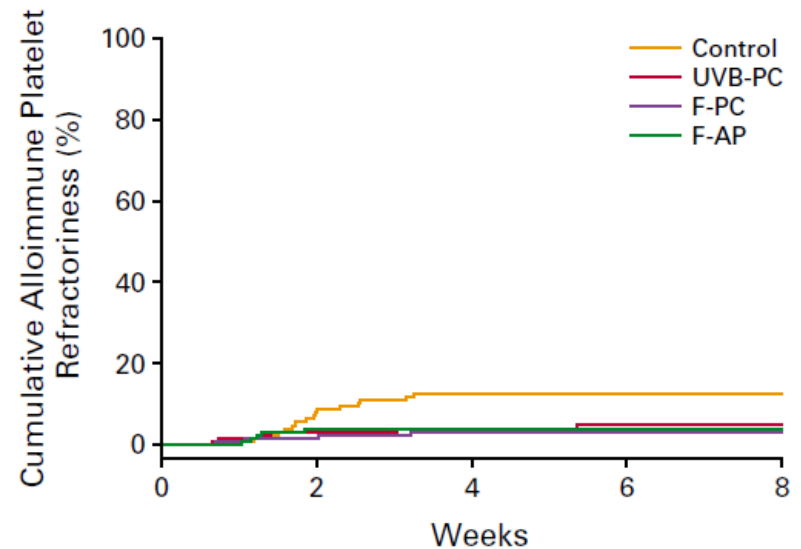


Figure 3. Development of Alloimmune Platelet Refractoriness in Patients Who Had Refractoriness and Also Were Antibody-Positive.

TRAP, NEJM 1997

MCP OU CPA

Prise en charge du risque infectieux

- **Risque viral** mieux contrôlé avec le dépistage génomique viral VIH/VHB/VHC systématique, mais majoré si exposition du receveur à davantage de donneurs
- **Risque prion** hypothétique
- **Risque bactérien:**
 - Lié à la température de stockage 20-24°C (Murphy, NEJM 1969)
 - IBTT sévères et mortelles en France (rapport HVG 2016)

Tableau 11 : Fréquence des IBTT (imputabilités 2 et 3, tous grades, hors CTSA) en fonction des PSL transfusés, 2009- 2016

2009-2016	Nombre d'IBTT	Nombre de PSL transfusés	Fréquence pour 100 000 PSL transfusés
CGR	13	19 189 086	0,07
CPA	24	1 190 041	2,02
MCP	10	1 142 654	0,88
Total CP	34	2 332 695	1,46

- 2 méthodes pour mieux le maîtriser: la **détection** et **l'inactivation**

MCP OU CPA

Prise en charge du risque infectieux: inactivation des pathogènes

↪ 3 techniques d'inactivation

UV-C seuls (Theraflex™, Macopharma)

Riboflavine + UV (Mirasol™, TerumoBCT)

Amotosalen + UV-A (Intercept™, Cerus)

- ↪ Recul sur la tolérance et l'efficacité > 10 ans avec Intercept™
- ↪ Aucune IBTT depuis 2006 en Alsace
- ↪ **Avantages:** spectre très large, prévention vis-à-vis d'agents émergents, bonne tolérance et efficacité (Estcourt Cochrane 2017)
- ↪ **Limites:** virus non enveloppés, coût, discrète baisse de rendement biologique (sans impact clinique, Rebullà Transfusion 2017)
- ↪ **Risque résiduel minime**, différence CPA / MCP n'est plus quantifiable
- ↪ Généralisation sur le territoire en novembre 2017

MCP OU CPA

Fin du débat

- ➔ Côté donneur: moins bonne tolérance de l'aphérèse
 - ➔ Côté receveur: risque immunologique identique, risque infectieux résiduel minime, rendement suffisants et meilleure tolérance globale pour les MCP (allergies, RFNH)
 - ➔ Production plus stable pour les MCP
 - ➔ Moindre coût
-
- ➔ **Quelle place reste-t-il aux CPA?**

LES INDICATIONS RESTANTES DES CPA

Recommandations de la HAS/ANSM 2015

Deux situations imposent le recours au CPA :

A

Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA responsables d'un état réfractaire, il est recommandé de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identiques ou proches de celui du patient, afin de transfuser des CPA les plus compatibles possible. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA.

AE

Quand il y a une nécessité d'adapter la dose à transfuser, plus particulièrement chez le petit enfant et en néonatalogie, la seule possibilité en accord avec la réglementation est de prendre une fraction d'un CPA.

B

En dehors de ces deux cas spécifiques, il faut considérer aujourd'hui qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA.

Il n'y a pas d'argument montrant que l'utilisation de MCP soit plus favorable au développement d'une immunisation dans le système HLA que l'utilisation des CPA depuis la généralisation de la déleucocytation.

 **< 10% des indications**

AVENIR DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Le stockage au froid

- ➔ Longtemps décrié car **diminue la recirculation et la durée de vie des plaquettes** en raison de la modification des glycoprotéines entraînant une retenue dans le foie (Murphy NEJM 1969)
- ➔ Or majorité des patients = situations prophylactiques chez des thrombopéniques
- ➔ Paradigme remis en cause pour les **hémorragies massives**
- ➔ Travaux initiaux par équipes militaires
- ➔ **Les plaquettes sont activées par le froid** (Reddoch Shock 2014)
- ➔ **Adhésion et aggrégation** in vitro équivalente ou améliorée (Reddoch Shock 2014, Pidcock Shock 2014)
- ➔ Formation de **caillots plus robustes** et de **réseaux de plaquettes** plus resserrés, comparables à des plaquettes fraîches jusqu'à J10 (Reddoch Shock 2014, Nair BJH 2017)
- ➔ Équivalence sur la **réduction des brèches vasculaires** (Baimukanova Transfusion 2016)

AVENIR DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Le stockage au froid

- **Approbation par FDA en juin 2017** pour des CPA transfusés avant H72 chez des patients hémorragiques, utilisée par les militaires et certains hôpitaux (Mayo Clinic depuis 2015)
- Doit être confirmé dans des essais cliniques randomisés sur population civile
- Essai clinique en cours au Danemark: résultats intermédiaires favorables (Strandenes, Apelseth, communications orales à l'AABB 2016 et 2017)
- Retour du sang total stocké à +4 jusqu'à J21?
- Mettre des CP au froid pour prolonger leur péremption? (Wood, Vox Sang 2018)
- **Même résultats entre MCP et CPA**
- **Evolution vers un double stockage dans les gros sites de délivrance, en fonction des indications?**

AVENIR DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

La culture *in vitro* de plaquettes

➤ Pourquoi la développer?

- . Niche des états réfractaires immunologiques
- . Adéquation entre le nombre de dons et les besoins transfusionnels
- . Compétition internationale

➤ Difficultés rencontrées

- . Disponibilité de la source de cellules
- . Source non pérenne sauf si iPS ou progéniteur immortalisé
- . Ethique de la manipulation du génome?
- . Problème d'échelle
- . Coût

➤ Essais cliniques en gestation

EN CONCLUSION

- ➔ Les progrès techniques ont permis d'optimiser le prélèvement, la préparation, la conservation des CP
- ➔ Les MCP sont devenus le mode de production privilégié
- ➔ Il reste 2 indications pour les CPA: états réfractaires avec immunisation avérée, divisions pédiatriques
- ➔ L'avenir de la transfusion plaquettaire ne se profile pas du côté de l'aphérèse.

Merci

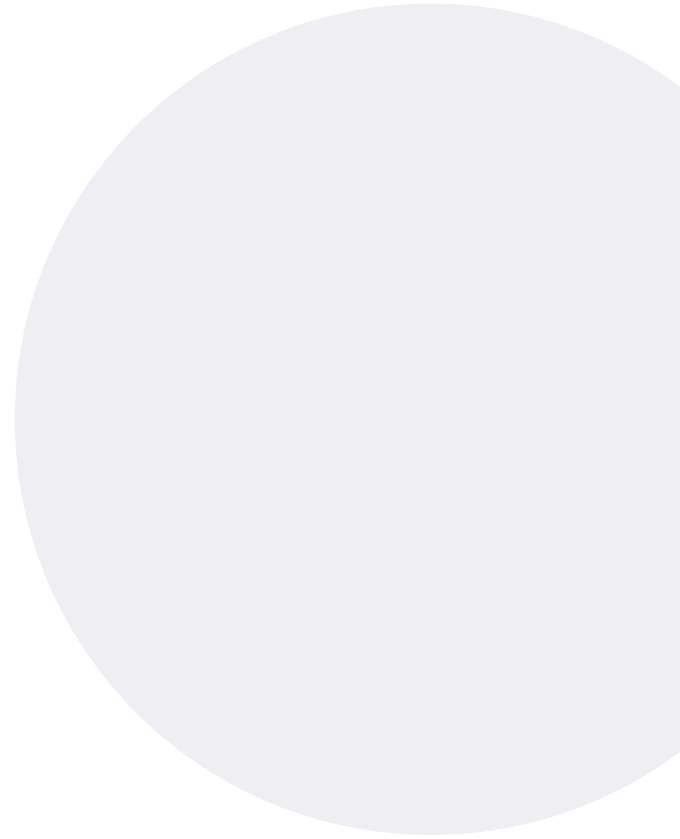
↪ Contact

Catherine HUMBRECHT

EFS Grand Est

◆ Catherine.humbrecht@efs.sante.fr

◆ Tél. : 06.74.16.36.27



efs.sante.fr