Produits Sanguins du Futur

MC Christophe Martinaud (MD, PhD)

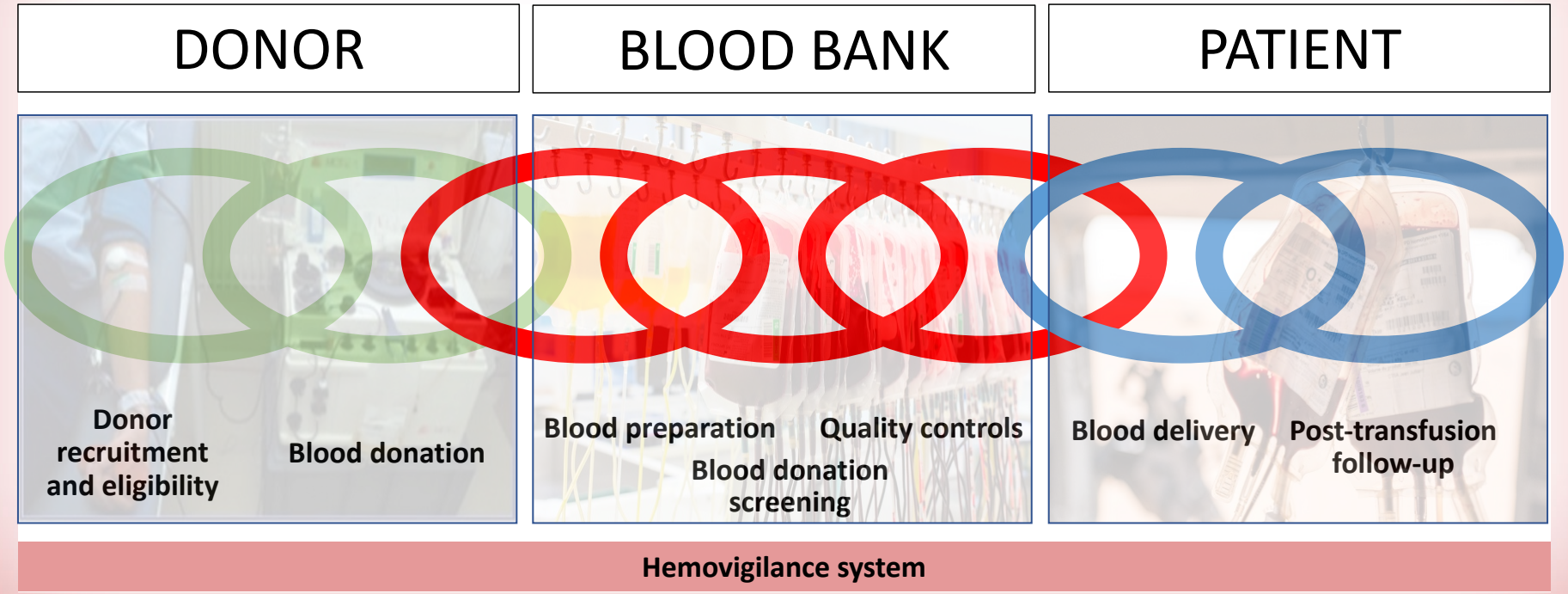
Centre de Transfusion Sanguine des Armées

Congrès ICAR/CARUM 2022 – Lyon – 3 Juin 2022

Liens d’intérêt

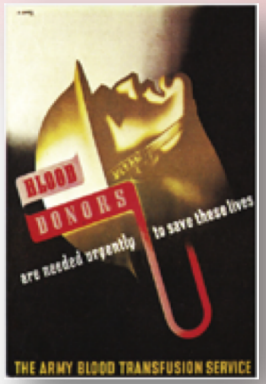
Les opinions présentées dans ce diaporama sont celles de l’auteur

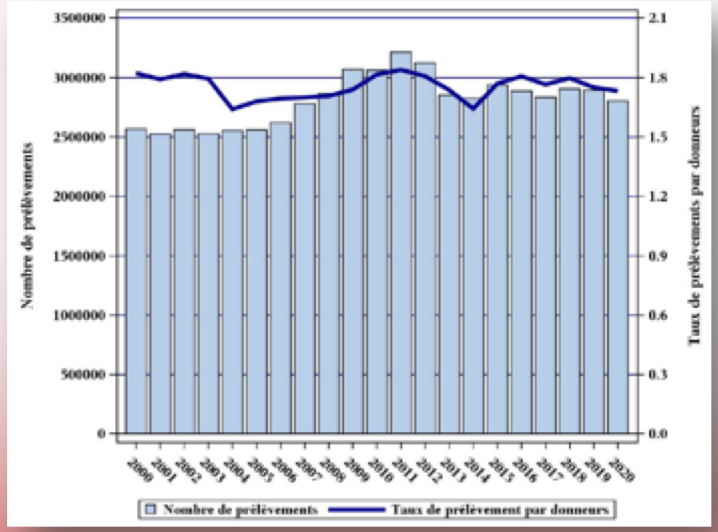
Produits sanguins?

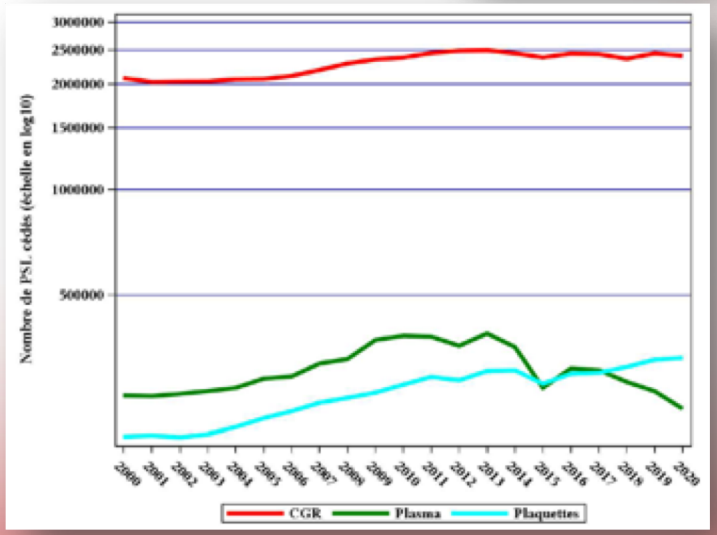


Pourquoi de nouveaux produits

- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont « rares »



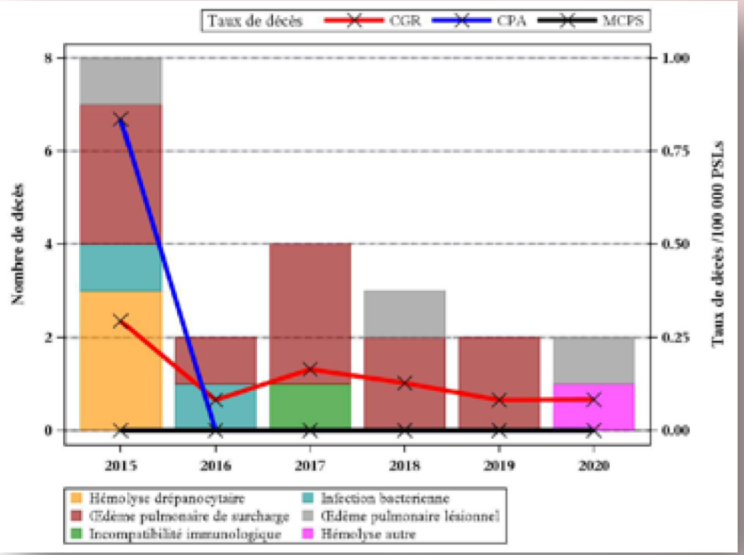




Hémovigilance 2021

Pourquoi de nouveaux produits

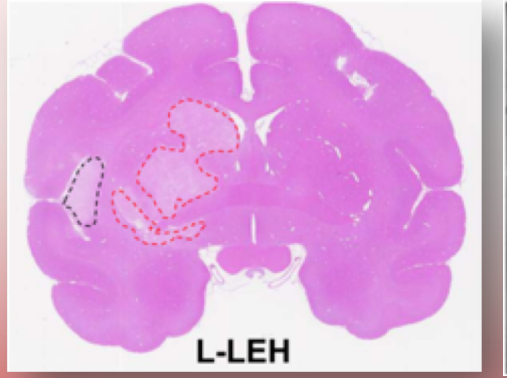
- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont « rares »
- L'exigence de sécurité augmente
  - HIV, Ebola, COVID19, …
  - « risques » de la transfusion
    - Infectieux
    - Immunologiques

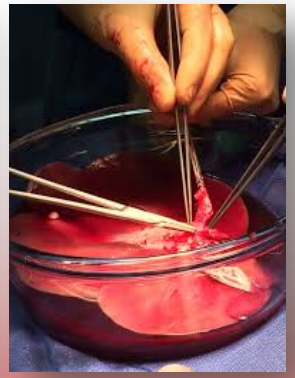


Hémovigilance 2021

Pourquoi de nouveaux produits

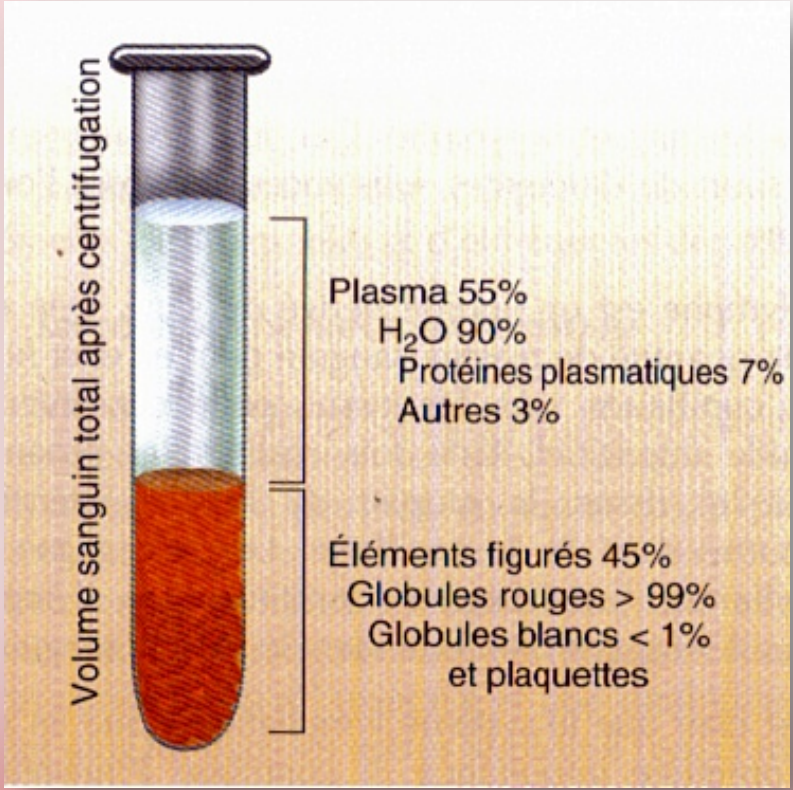
- Les produits sanguins sont précieux
- Les donneurs sont « rares »
- L'exigence de sécurité augmente
- Les indications évoluent

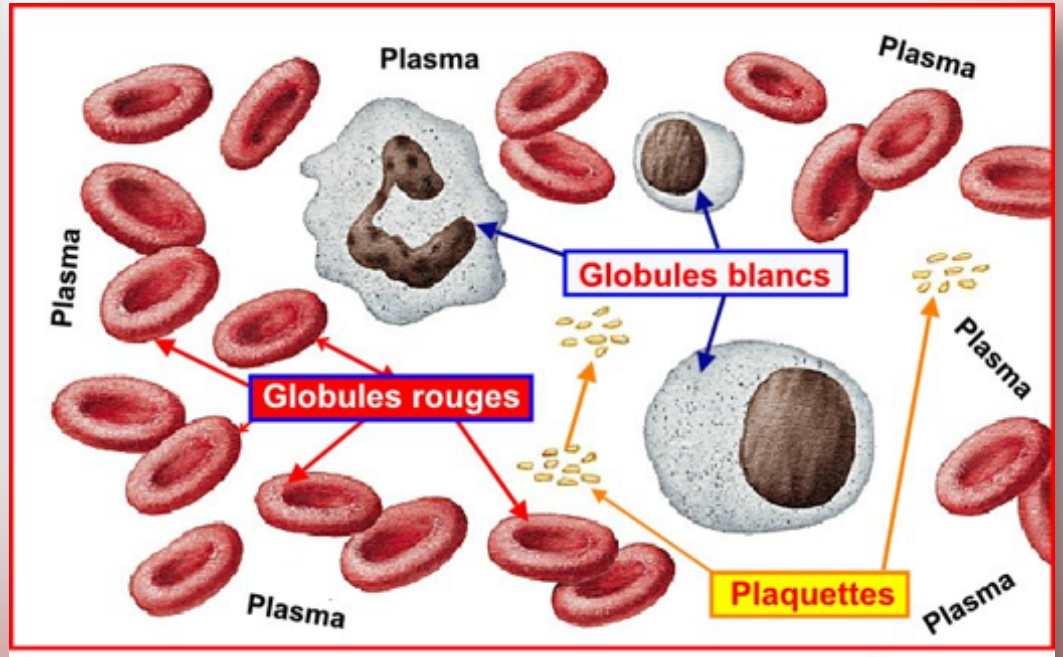




Le mythe du sang artificiel

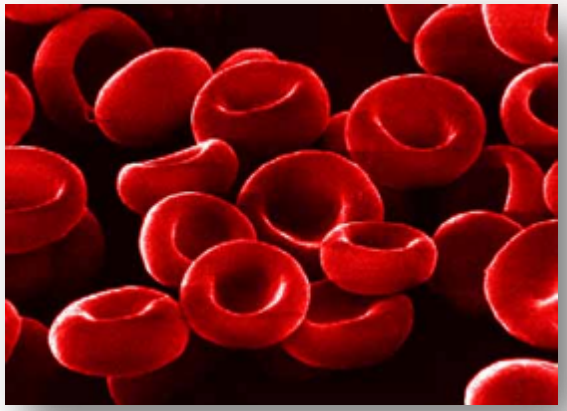
Que faut-il « remplacer »

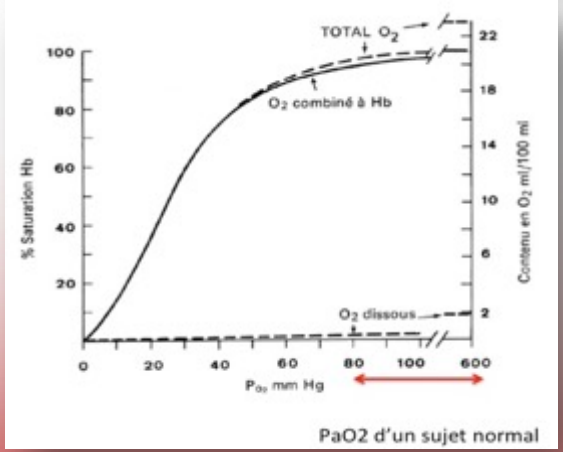




Fonctions érythrocytaires

- Transport de l'O_2
- Transport du CO_2
- Épuration des radicaux libres



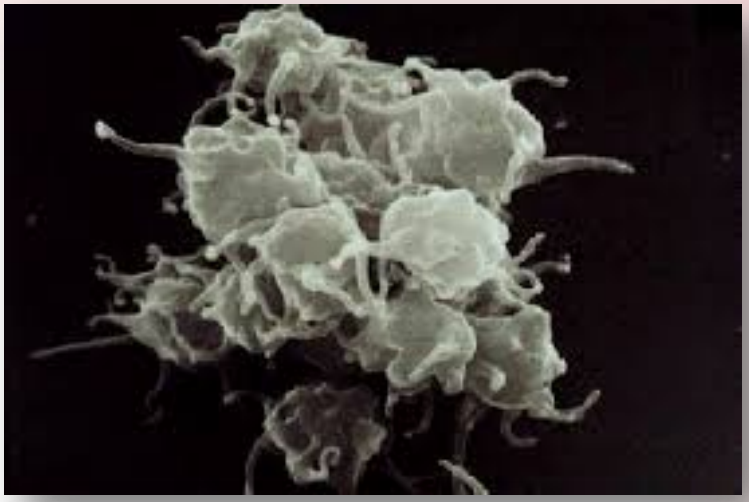


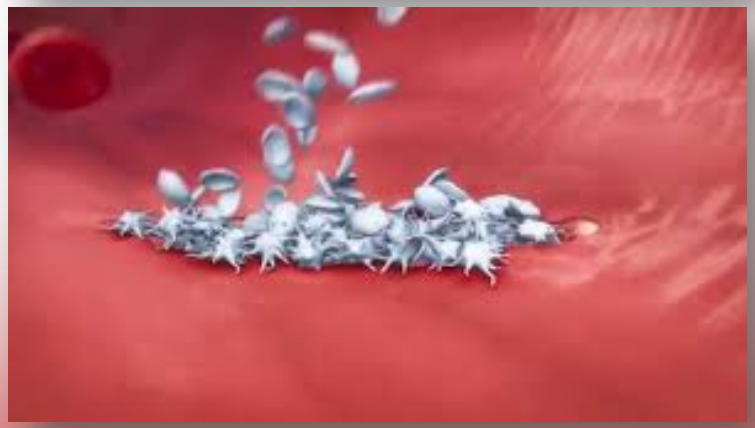
Fonctions plaquettaires

1. **Hémostase primaire**

2. **Immunomodulation**

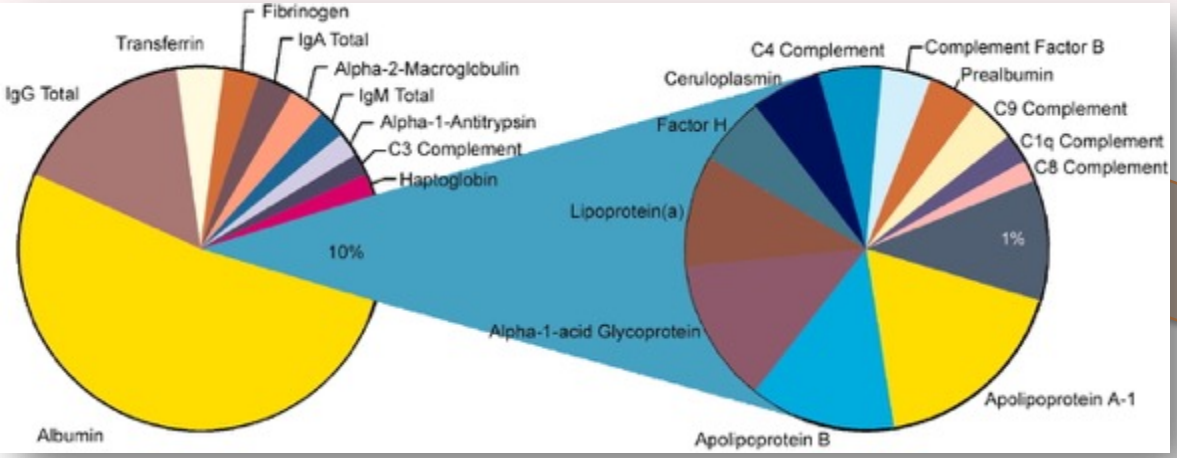
3. Maintien de **l'intégrité** endothéliale

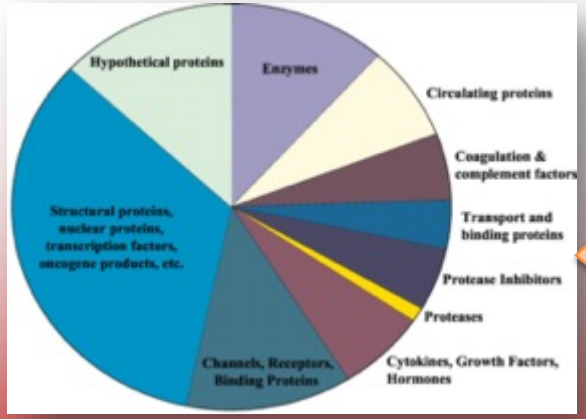




Cognasse et al. Front Immunol 2022
Sut et al. Front Med 2018

Fonctions plasmatiques





Radhakrishna et al. Mol Cell Proteom 2003

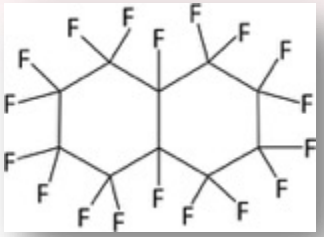
Les substituts de l'hémoglobine

Trois grandes catégories

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

Les composés chimiques : PFC

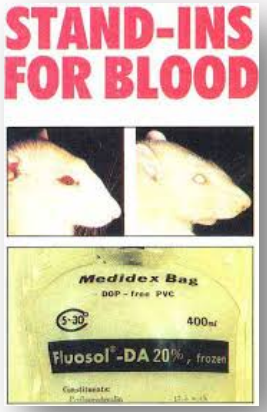
Les perfluorocarbones



- Transport O_2
- 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'O_2

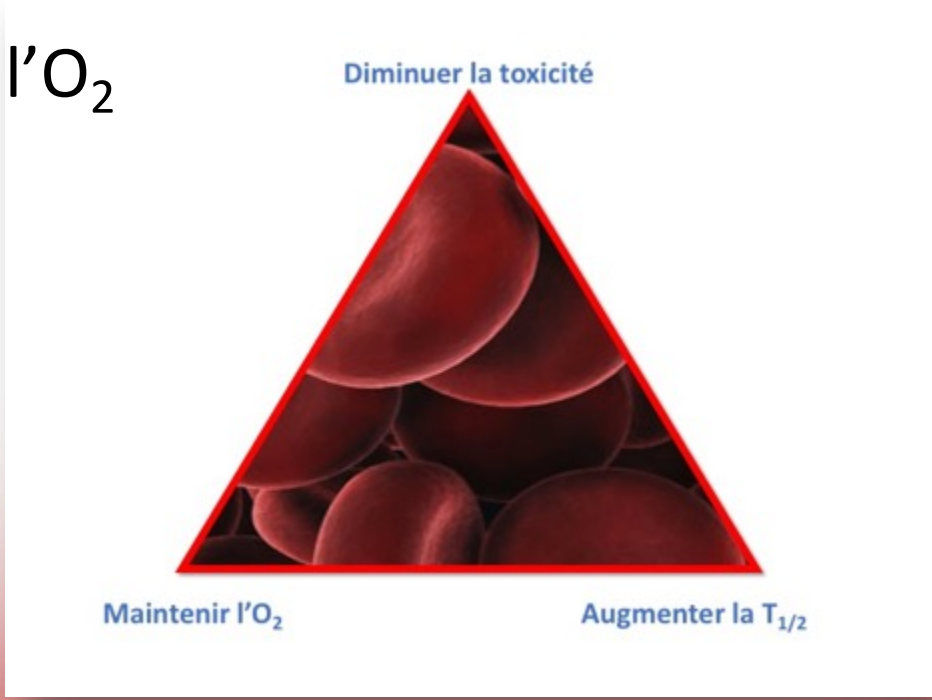
Perspectives

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

Les biotechnologies : HBOC

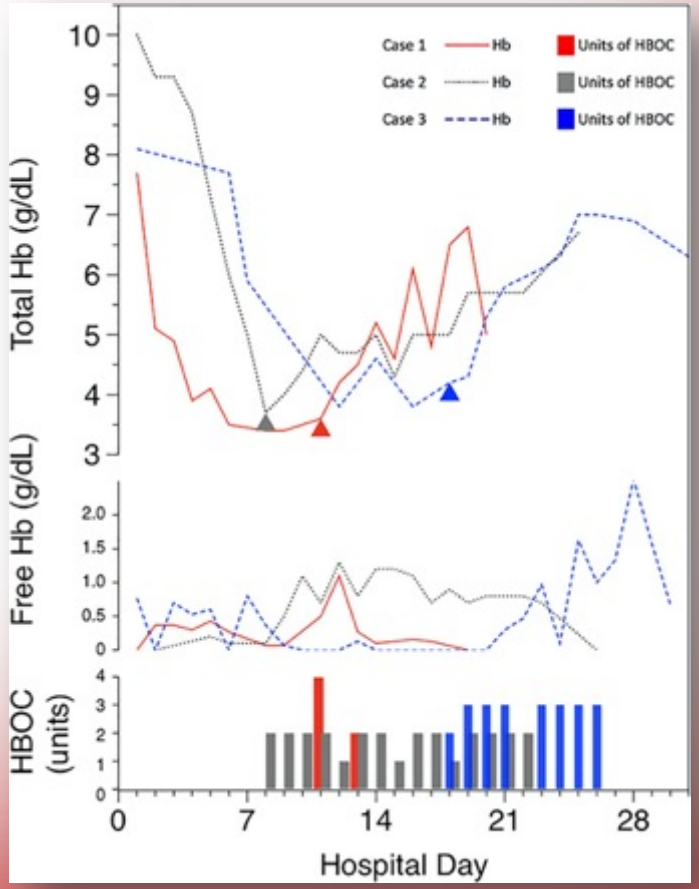
Systèmes hémi-synthétiques doubles

1. Hémoglobine transportant l'O_2
   - Humaine
   - Bovine
   - Recombinante
2. « Transporteur »
   - Chimique
   - Polymère
   - Microparticule



Les biotechnologies : HBOC

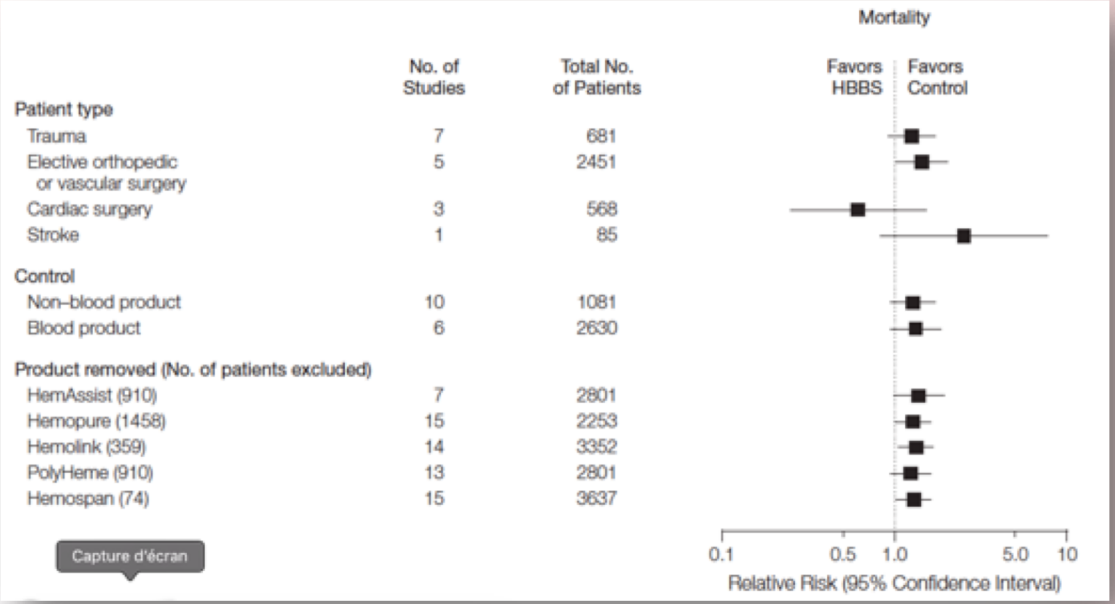
- **HemoPure®**
  - Autorisation Phase III refusée (FDA)
  - Autorisation compassionnelle (FDA)
  - Autorisation en médecine vétérinaire, Russie, Afr.Sud
  - Diminue les besoins en CGR



Davis et al. Transfusion 2018
Zumberg et al. Transfusion 2020

Aujourd'hui les HBOC

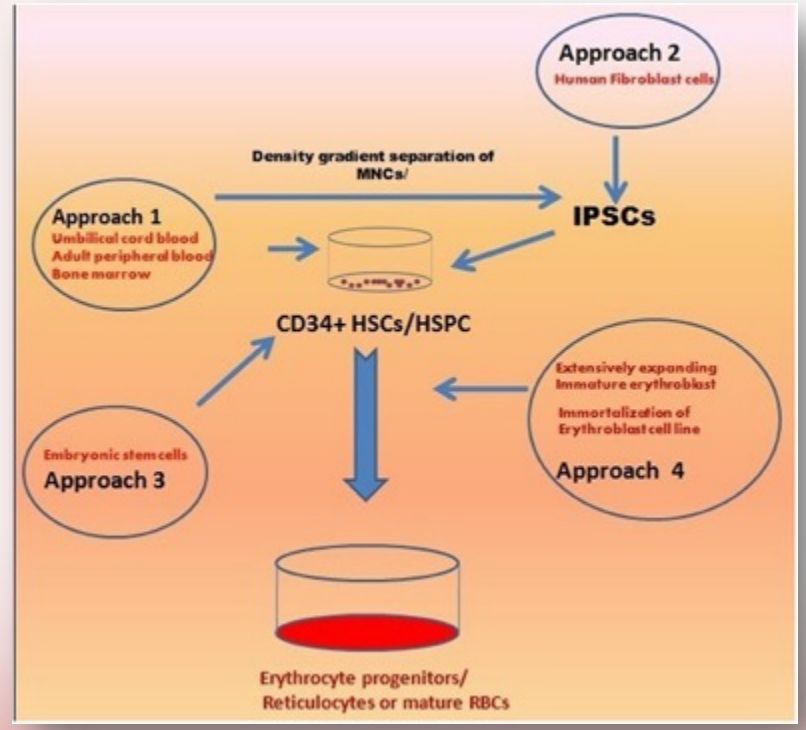
- Vasoconstriction – HTA
- EI gastro-intestinaux
- Elévation des enzy. pancreas/foie
- Atteintes cardiaques
- Neurotoxicité
- Néphrotoxicité

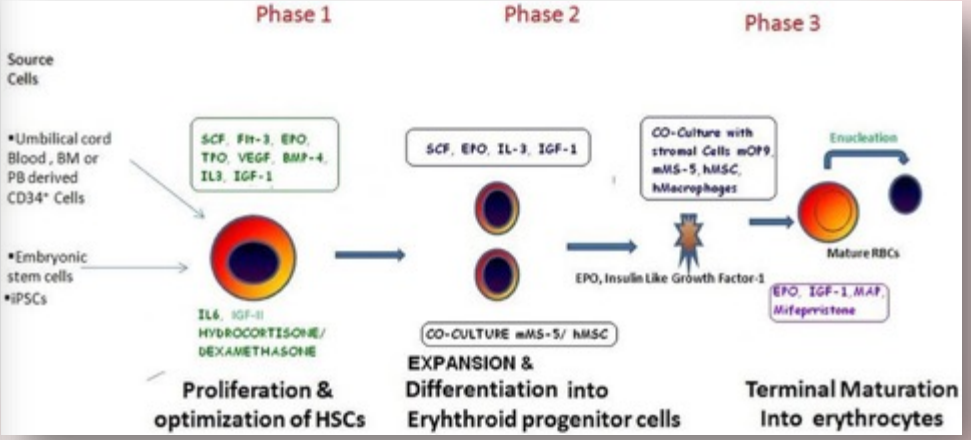


KaloCyte

Natanson et al. Jama 2008

Globules rouges issus de cellules souches

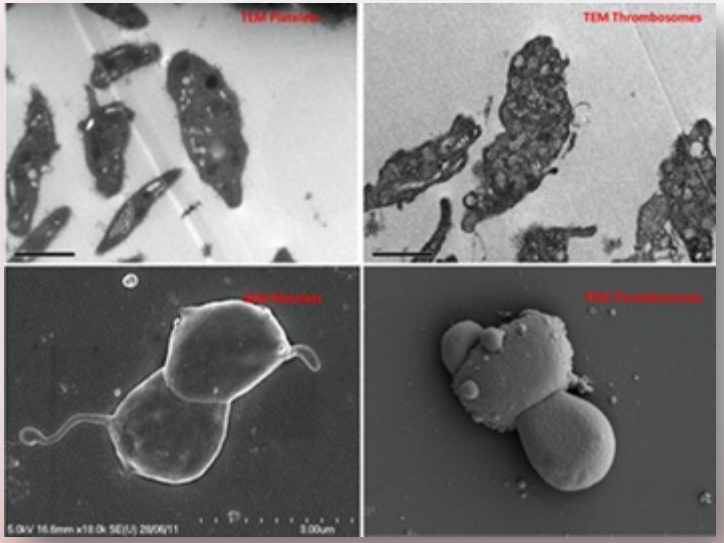




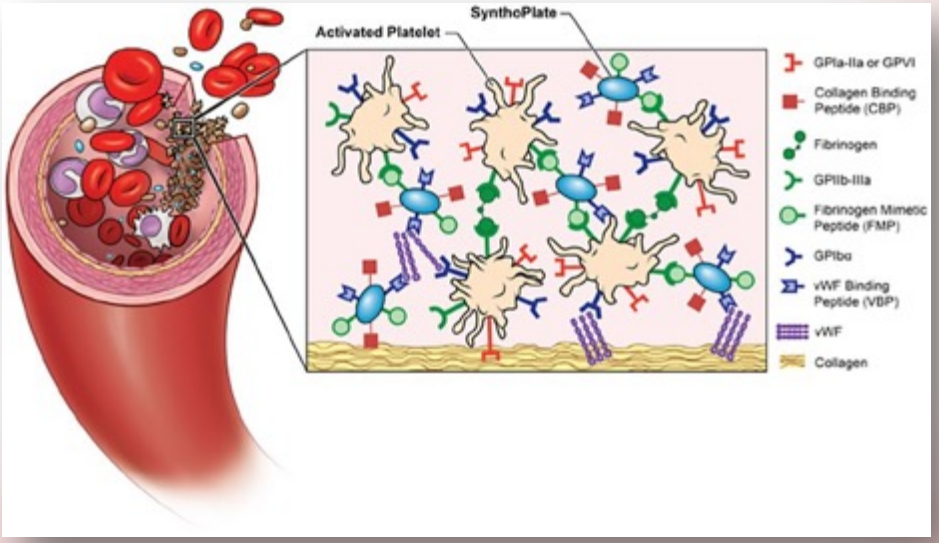
Migliaccio et al. Blood Rev 2012
Christaki et al. Transf Aph Sci 2018

Substituts de plaquettes

Thrombosomes

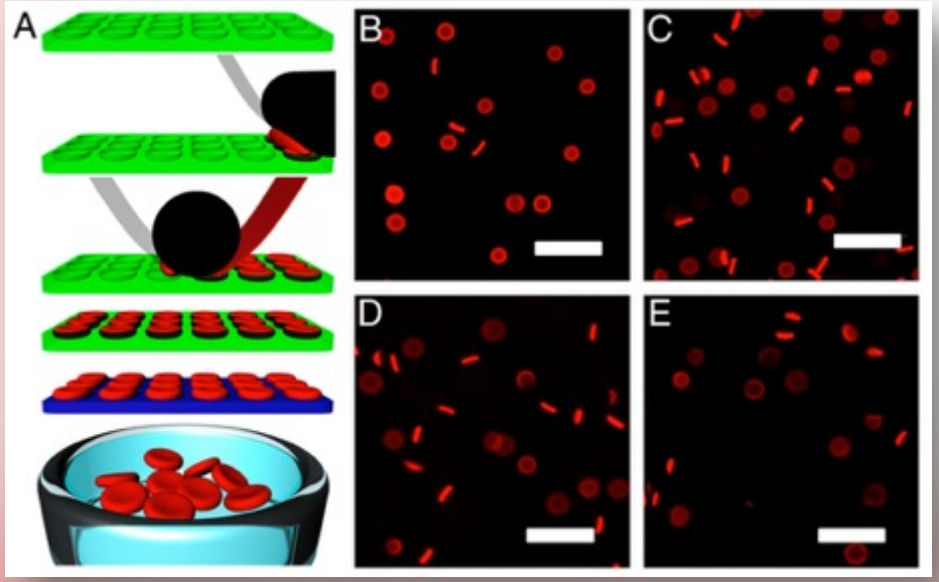


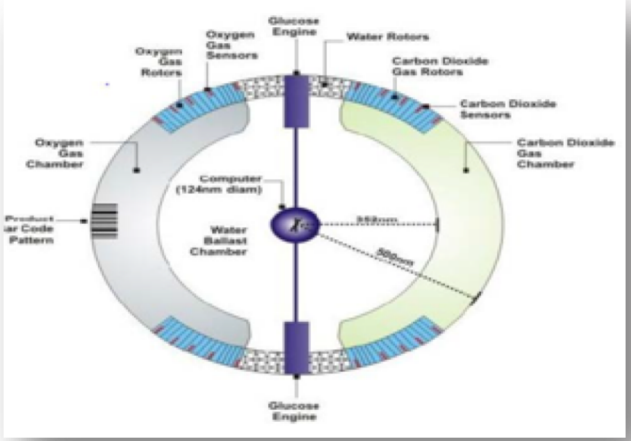
Synthoplate



Joshi et al. Blood 2011
Ohanian et al. Am J Hematol 2022

Le futur…

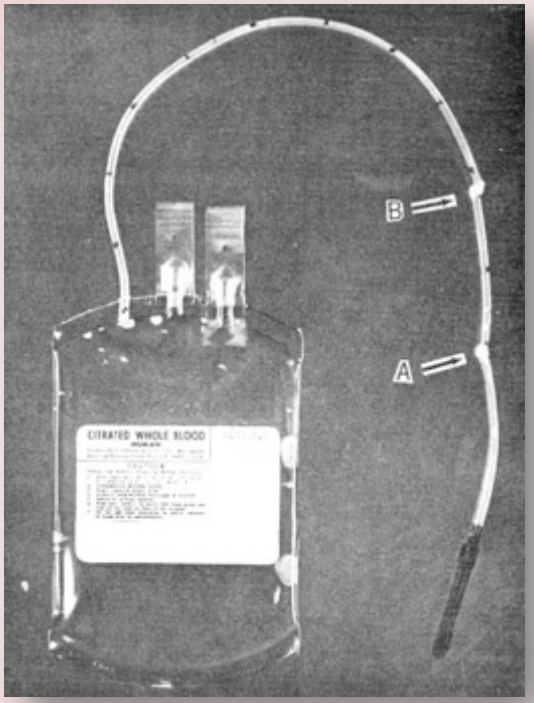




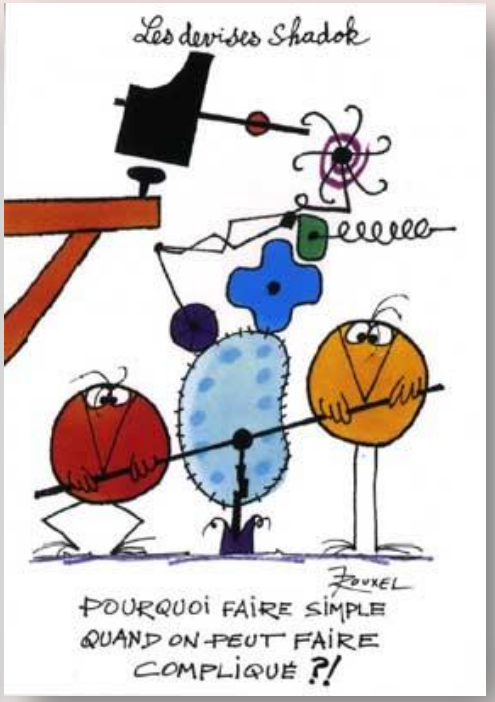
Manjunath et al. Biomed Sci Eng 2014

Le futur : c’était hier!

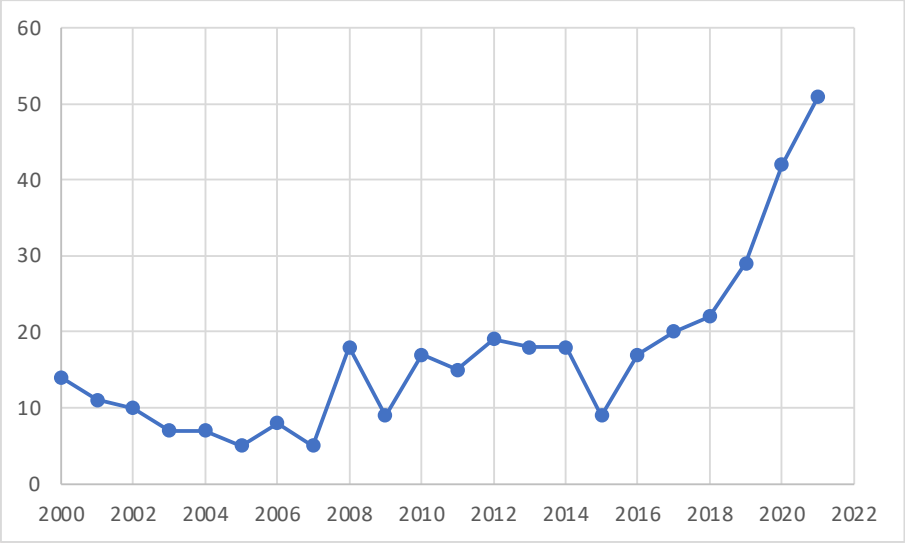
Le sang total froid

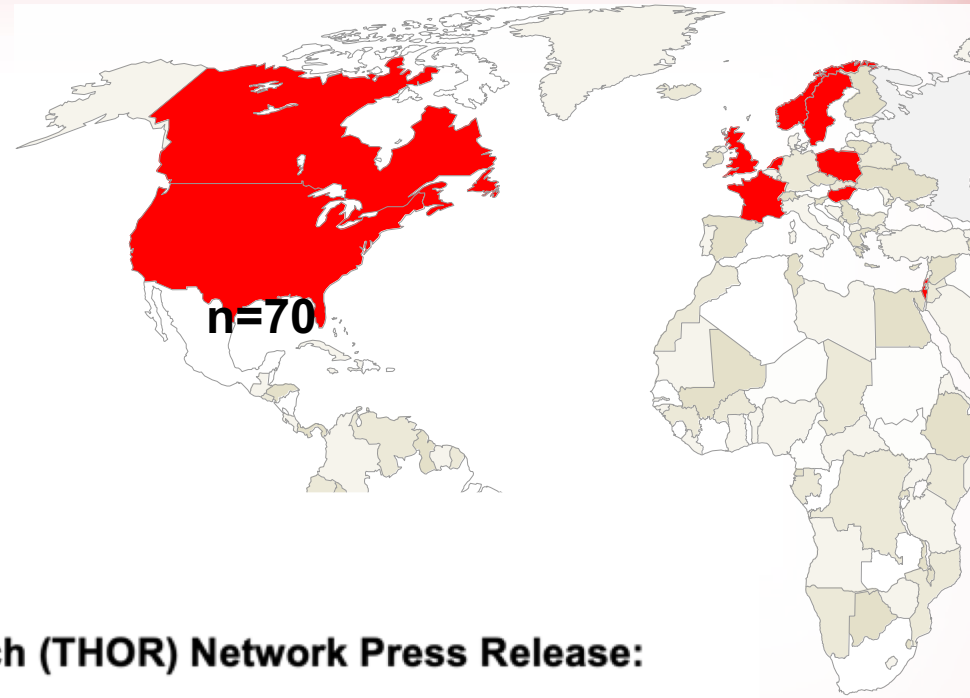


Plastic Blood Collection Container with Integral Donor Set
20 April 1954



Un retour en force!





7 January, 2018

Trauma Hemostasis and Oxygenation Research (THOR) Network Press Release:

EMERGENCY RELEASE LOW TITER GROUP O WHOLE BLOOD IS NOW PERMITTED BY THE AABB STANDARDS

Spinella, personnal data Nov 2019
AABB 31st edition 2018
Yazer et al. Transfusion 2020

Le sang total O déleucocyté

X.2. Sang total unité adulte

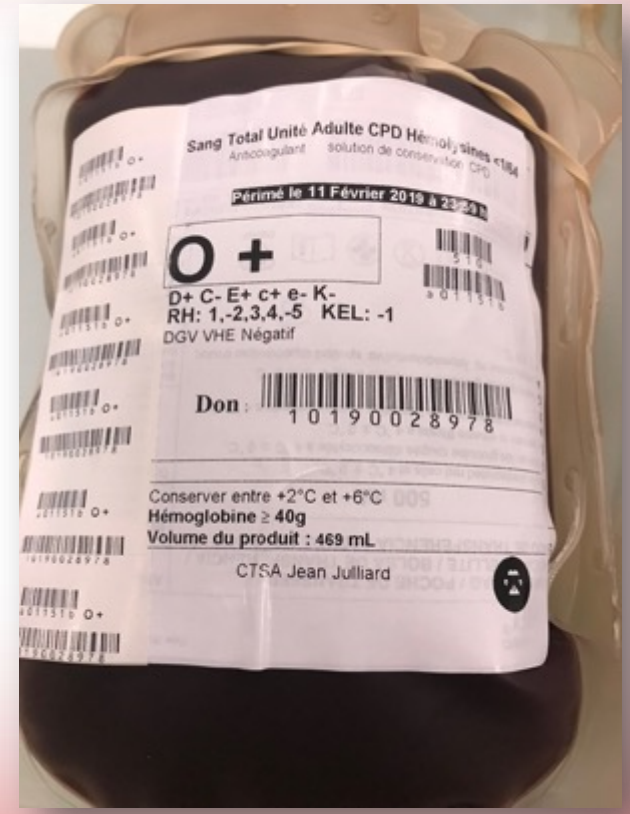
Dénomination courte : sang total unité adulte.
Dénomination abrégée : ST.

B. – **Exigences**

Les exigences définissent les normes auxquelles doivent répondre les PSL.

Dénomination abrégée	Volume (mL)	Hémoglobine (g)	Leucocytes	Hémolyse
STND	≥ 350 (1)	≥ 40	NA	< 0,8 % (3)
ST	≥ 350 (1)	≥ 40	≤ 1,0 x 10⁶ (2)	< 0,8 % (3)

1 : volume sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.



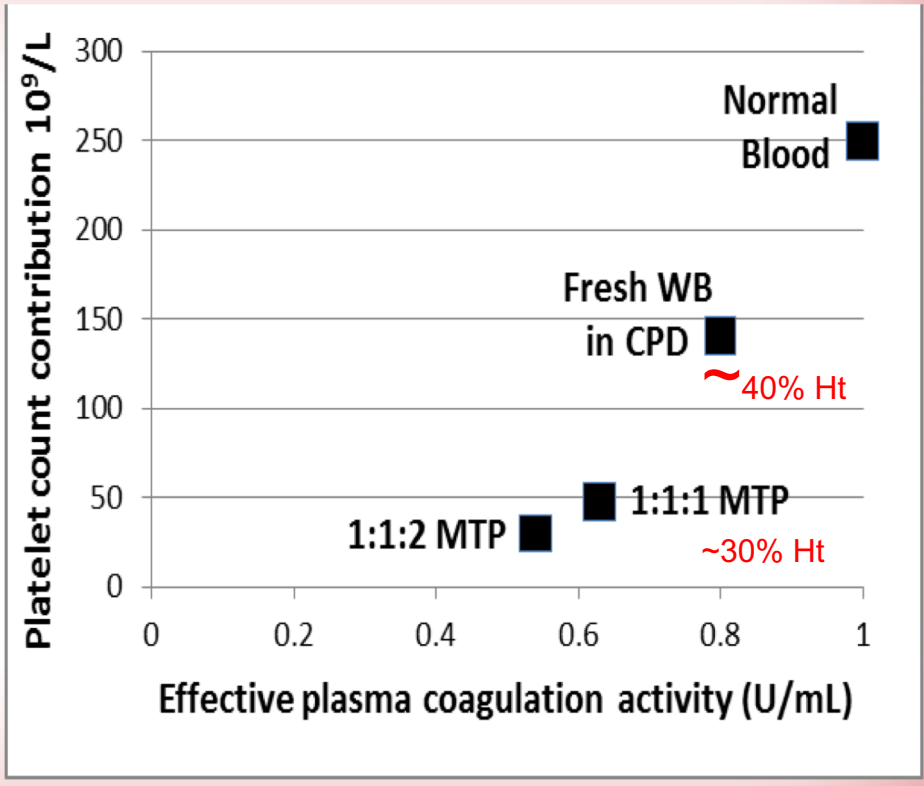
- **Sang Total de Goupe O**
- Hémolysines “**low titer”** (< 1/64)
- RH-1 pour les femmes de moins de 50 ans ?
- **En CPD – de donneurs masculins**
- **Leucoréduit** avec filtre épargneur de plaquettes (Imuflex SP, Terumo)
- Conservé **21 jours**

Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits

Un meilleur produit!

	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 complete J7 à 22°C
Anticoagulant et solutions additives (mL/6U)	**378**	**1055**

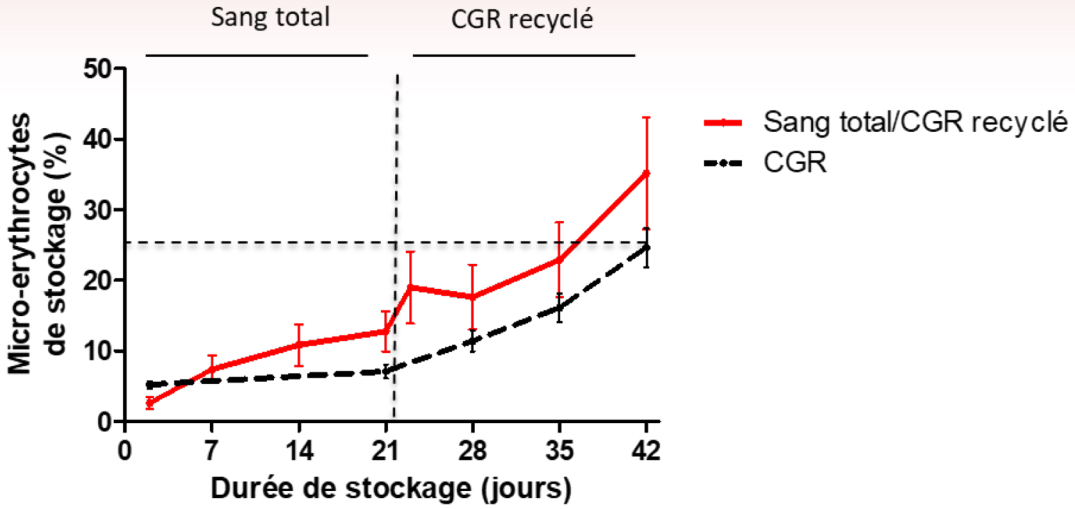
Pour 1 LTM de 6 STOD vs. 6CGR/PFC/CP



Mays et al. Blood Transf 2017

Un produit plus simple à manipuler !

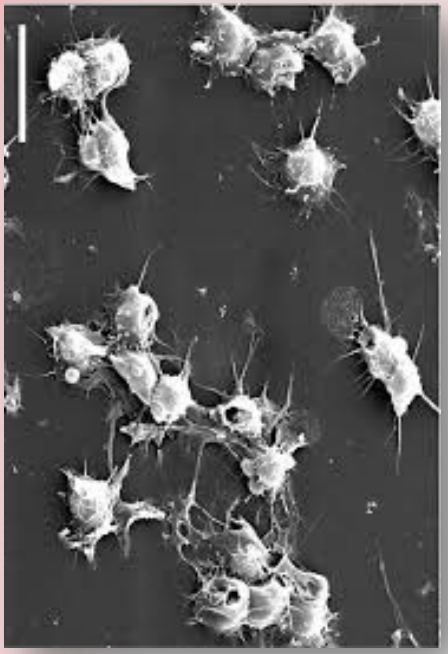
Quelle qualité : les GR?

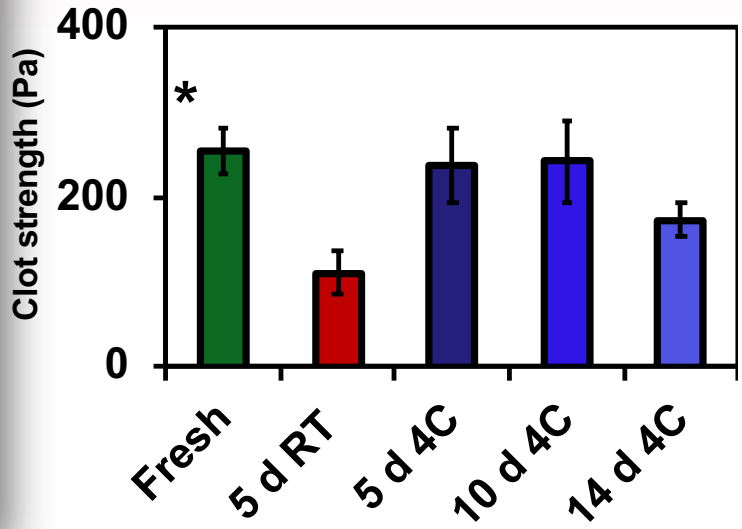


Test	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21
P50 in mmHg (%) (26·7 mmHg)	34·5 ± 12·7 (–5)	24·0 ± 4·2 (–34)	26·2 ± 10·1 (–28)	23·4 ± 6·3 (–36)*
Free haemoglobin in g/dl (%) (<0·05 g/dl)	0·06 ± 0·03 (38)	0·06 ± 0·04 (36)	0·08 ± 0·06 (72)	0·08 ± 0·03 (80)

Collaboration CTSA – INTS GREx
McRae et al. Vox Sang 2020

Quelle qualité : les plaquettes?



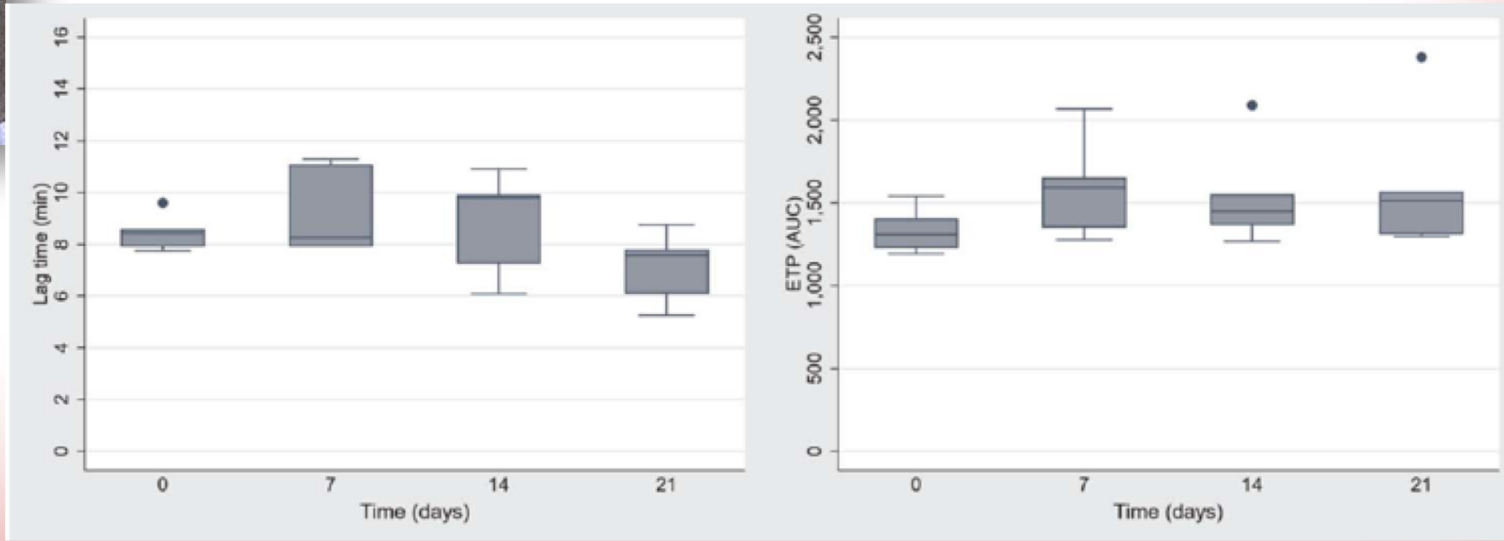


TEG	Day 3	Day 21
R in min (%) (4–10 min)	6·7 ± 1·8	8·1 ± 2·1
K in min (%) (1–3 min)	2·6 ± 0·7	3·3 ± 0·5*
Angle in degrees (%) (53–73 deg)	50·5 ± 14·3	51·2 ± 4·5
MA in mm (%) (50–72 mm)	54·1 ± 6·4	48·9 ± 2·8*
LY30 (%) (0–8%)	0·3 ± 0·6*	0·0 ± 0·0*
CI (%) (–3 to 3)	–2.7 ± 2·6	–4·4 ± 1·7

Courtesy André Cap
Sivertsen et al. J Trauma 2018
Stolla et al. Transfusion 2020
Remy et al. J Trauma 2018
Sivertsen et al. J Trauma 2018
Pidcocke et al. Transfusion 2013

Quelle qualité : le plasma?

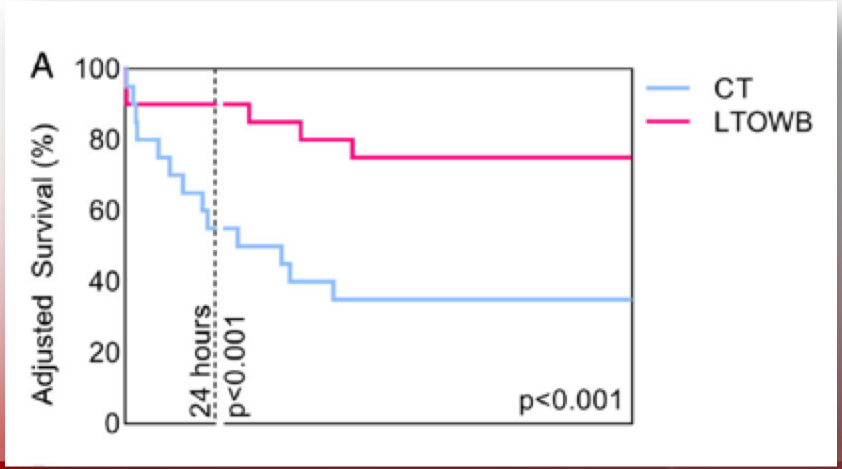
	PF	Day 0	Day 10	Day 14	Day 21
Coagulation					
INR**	1 ± 0.1	1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1
APTT, s**†	34 ± 3	34 ± 4	42 ± 4	41 ± 4	40 ± 4
Fibrinogen, g/dL	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.4	2.7 ± 0.4
FVIII, %**	122 ± 32	123 ± 31	45 ± 18	44 ± 20	48 ± 18



Sivertsen et al. J Trauma 2018
Assen et al. J Trauma 2020

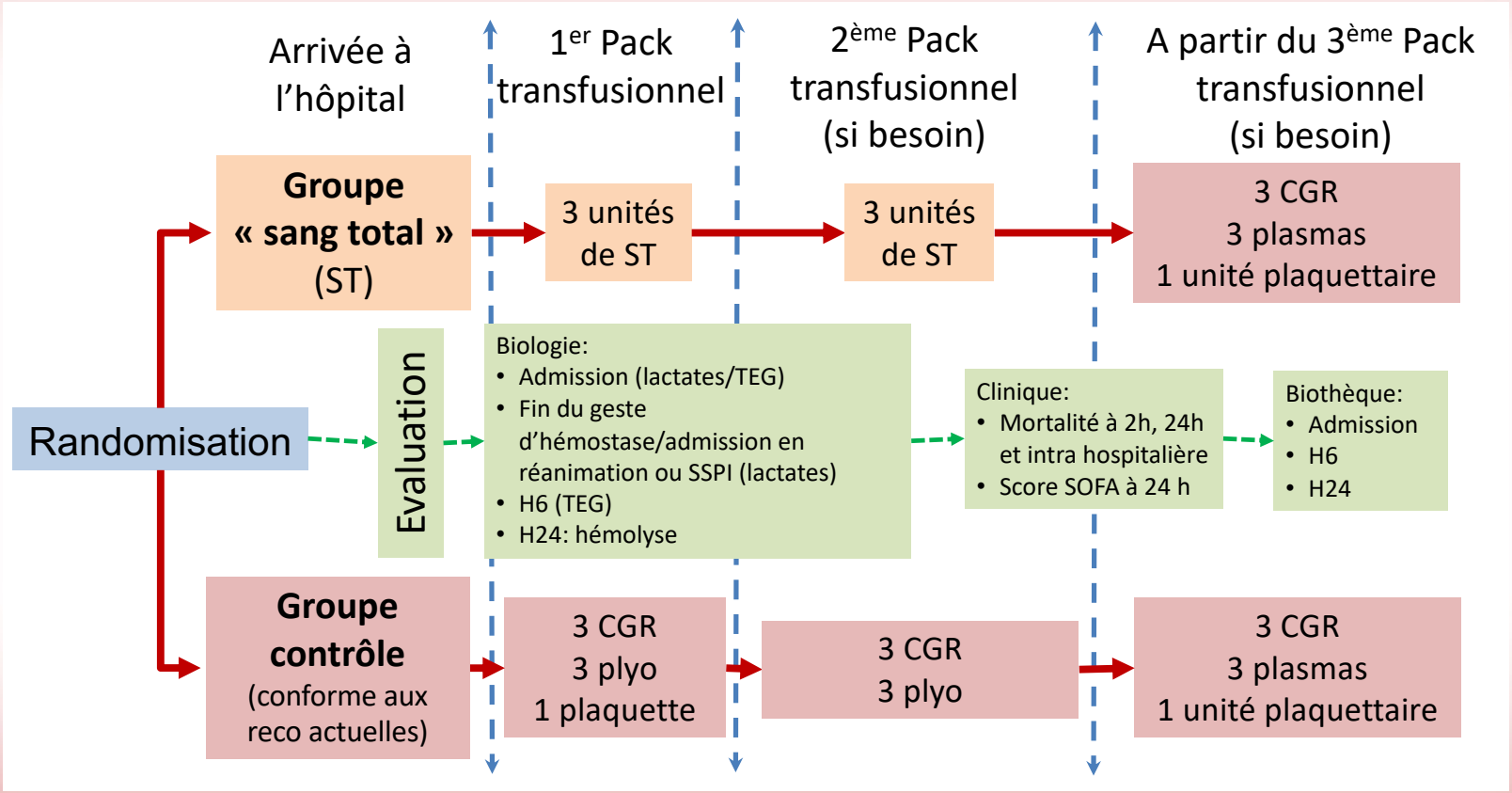
Des résultats encourageant

# Aucun RCT #	LTOWB	Nb patients	EIR	Mortalité
Yazer et al. 2021	> 3	320	aucun	ns
Shea et al. 2020	> 1	86	aucun	amélioration
Williams et al. 2020	> 0	350	aucun	ns
Hanna et al. 2020	> 0	8494	aucun	amélioration
Seheult et al. 2018	> 0	270	aucun	ns
Duchesne et al. 2020	> 0	253	aucun	ns
Hazelton et al. 2019	> 0	273	aucun	amélioration



Shea et al. Transfusion 2020

Le retour en France : étude STORHM



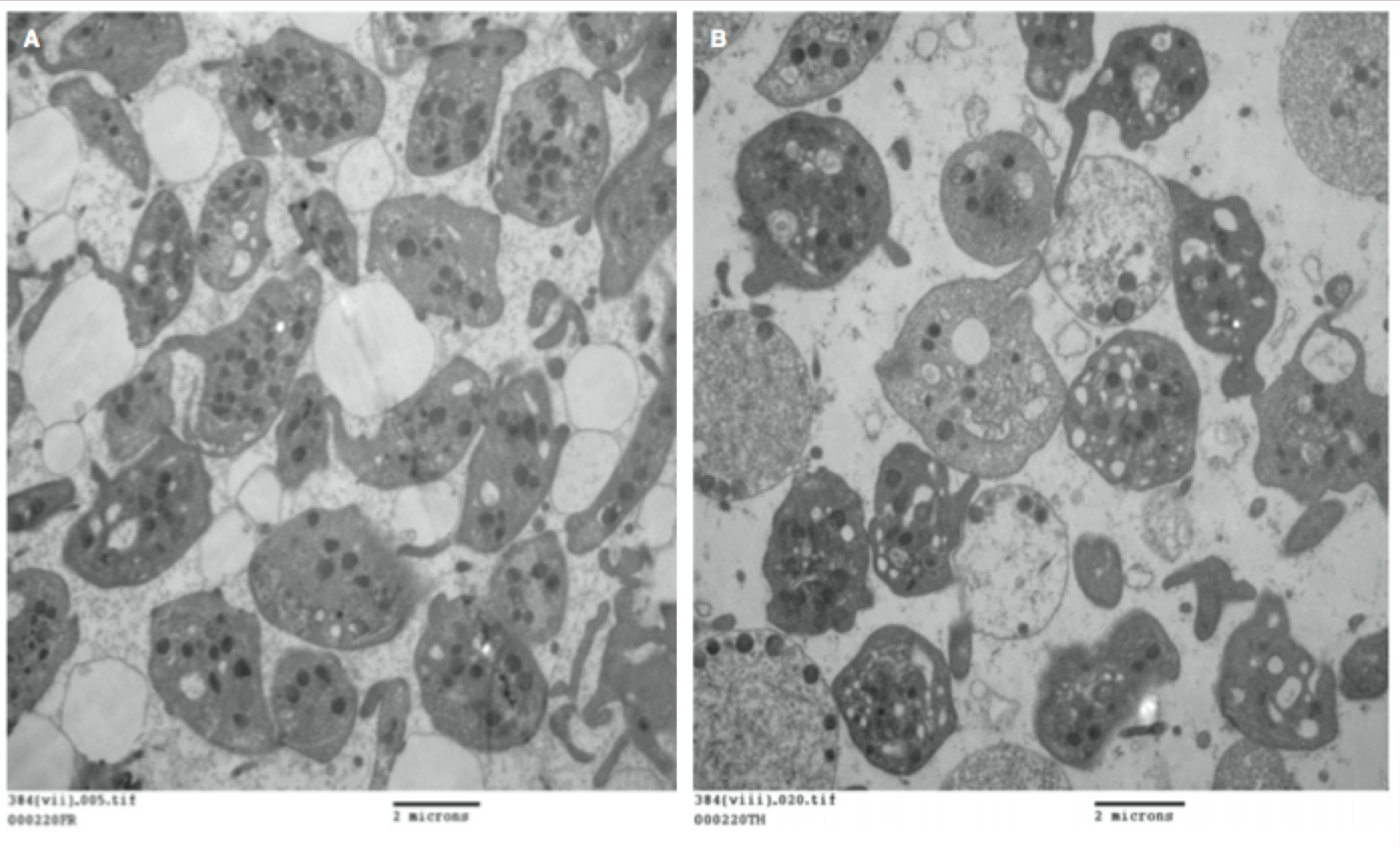
Ouverture des inclusions : HIA Percy – Novembre 2021

Martinaud et al. Transf Clin Biol 2020

Le STOD : un réalité en milieu militaire

Crédits photos : Pr Pasquier et Dr Derkenne 2021

Les plaquettes “froides”



Transfusions plaquettaires : situations différentes, besoins différents

- **Prévention** des saignements
  => survie et **recirculation**
  - intervalle entre les transfusions
  - diminution de l'allo-immunisation

- Contrôle **hémorragie**
  => initiation et formation du **caillot** rapide

- Critères de réflexion = ceux de l'oncologie
  - recirculation +++
  - activation– agrégation – adhésion +/-

Rationnel des conditions de conservation

- 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. GARDNER, 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.

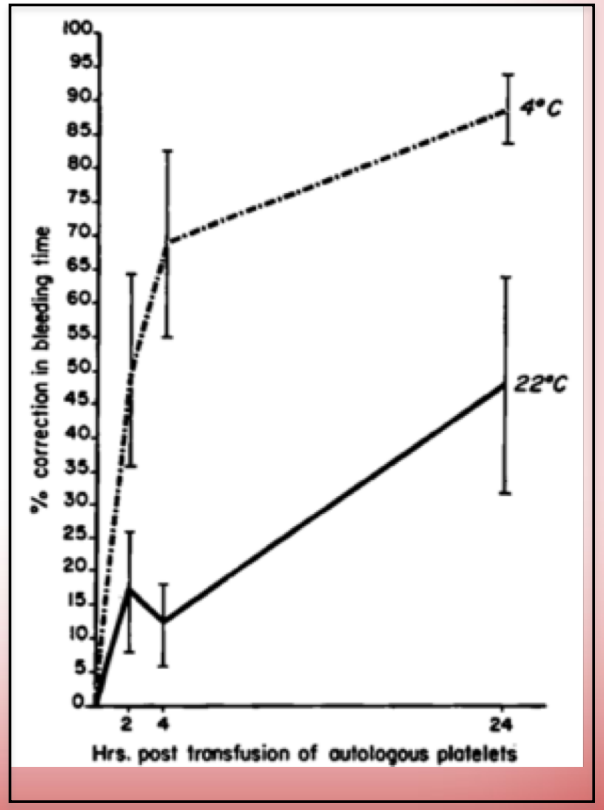
18h à +4 C *versus* 22 C

demi-vie : 1.3 *versus* 3.9 jours

Murphy et al. NEJM 1969

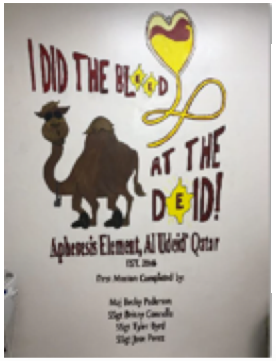
Plaquettes réfrigérées : études in vivo

- Becker GA Transfusion 1973
  - CPA 4° C versus 22° C même durée
  - n=68 thrombopéniques
  - évaluation sur le temps de saignement 1h après
  - 63 % de correction versus 24%
- Valeri CR NEJM 1974
  - n=42 volontaires sous ASA
  - évaluation du TS dans les 4h
  - 4° C très supérieur à 22° C
- Silva VA Transfusion 1977
  - n=41 leucémies avec saignement
  - arrêt des saignements



Que proposer?

Dans le contexte hémorragique



ASBP
Armed Services Blood Program

CHILLED PLATELET STUDY
CHIPS

FDA APPROVED

The following exceptions or alternative procedures have been approved under 21 CFR 640.120(a) during October 2021 - December 2021.

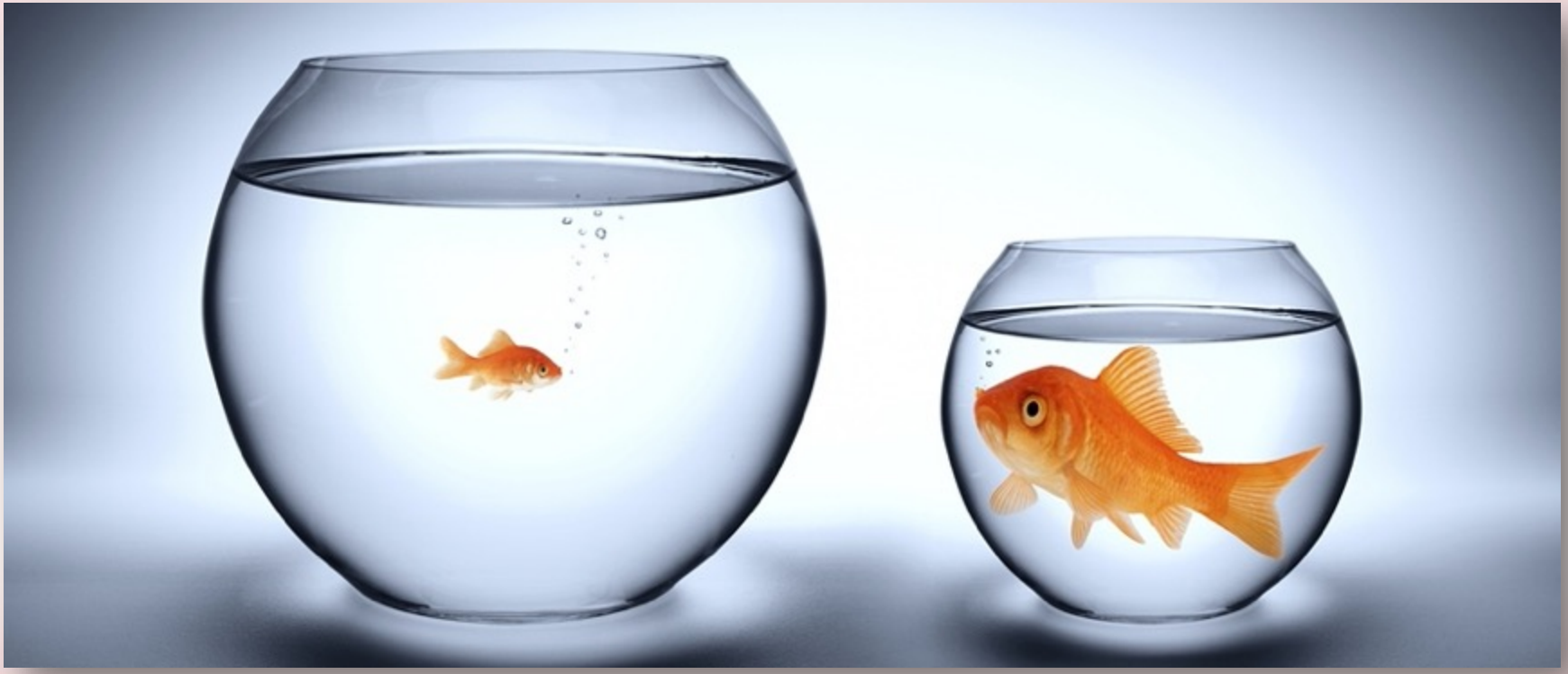
1. **21 CFR 606.65(e) & 21 CFR 610.53(b)**

   To manufacture Apheresis Platelets, Leukocytes Reduced, suspended in 100% plasma and stored at 1-6 °C for up to 14 days without agitation. The cold stored platelets products are intended to treat actively bleeding patients through day 14 of storage when conventional platelet products are unavailable, or their use is not practical.

Cap et al. J Trauma 2012
Mack et al, Transf Medi Rev 2020,

guins du futurs
émorragique

Questions?



christophe.martinaud@intradef.gouv.fr