

AVIS

relatif aux difficultés de production du plasma traité par solvant-détergent (SD) et aux modalités de couverture optimale des besoins nationaux en plasmas thérapeutiques

18 novembre 2011

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 10 novembre 2011 par Xavier Bertrand, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, dans le cadre des difficultés de production du plasma traité par solvant-détergent (SD), pour proposer, dans ce contexte, des modalités de couverture optimale des besoins nationaux en plasmas thérapeutiques.

Les recommandations présentées dans cet avis ont été élaborées par un groupe de travail spécifique réunissant des experts de la Commission Sécurité des patients du HCSP, des experts de la transfusion dans toutes ses dimensions (prescripteurs, producteurs, spécialistes des risques infectieux et autres liés à l'utilisation des produits sanguins labiles - PSL) et a auditionné des représentants de l'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de l'Établissement français du sang (EFS).

Le HCSP rappelle le cadre actuel de la chaîne de transfusion de PSL :

A l'instar de plusieurs autres pays européens, les principes fondateurs de la transfusion en France reposent sur le don gratuit, anonyme et volontaire et sur le principe d'autosuffisance, principes répétés par l'assemblée mondiale de l'OMS, de l'Union Européenne et du Conseil de l'Europe.

Les PSL ont un statut particulier qui les différencie des médicaments. Ce statut particulier explique également des circuits de délivrance et de vigilance spécifiques (les événements indésirables liés à leur utilisation relèvent du circuit de l'hémovigilance et non pas de la pharmacovigilance).

La sécurité face aux risques infectieux (bactériens, viraux, parasitaires et agents transmissibles non conventionnels ou prions) repose avant tout sur un avis médical précédant chaque don (questionnaire, interrogatoire, examen clinique succinct) et sur des examens biologiques très performants (sérologies, diagnostic génomique viral) à la recherche de stigmates d'infection par différents agents pathogènes ; c'est la seule méthode utilisable à ce jour pour sécuriser sur le plan infectieux les poches de concentrés de globules rouges (qui représentent la majorité des produits transfusés).

Le HCSP rappelle également les conditions particulières de sécurisation et d'utilisation des plasmas thérapeutiques :

Il existe à ce jour plusieurs méthodes de sécurisation des plasmas thérapeutiques qui reposent soit sur la mise en quarantaine du plasma, soit sur une inactivation des agents pathogènes par des procédés physico-chimiques.

- La mise en quarantaine du plasma congelé prélevé lors d'une première séance d'aphérèse et contrôlé par une série de tests à visée infectieuse est suivie d'une seconde visite du donneur au cours de laquelle une partie des examens à visée infectieuse sont répétés ; les plasmas sont délivrés uniquement en cas de négativité des deux séries de tests (plasma quarantaine) ; cette technique a été largement utilisée en France jusqu'en 2008 ; elle est toujours utilisée en Europe où elle représente 70 à 80 % de la production

de plasmas. La durée de quarantaine a été initialement fixée à 120 jours ; cependant, prenant en compte la mise en place de tests de dépistage du génome viral des virus VIH, VHC et VHB, l’Afssaps a récemment autorisé la réduction de ce délai à 60 jours (décision Afssaps du 19 octobre 2011 publiée au JORF du 6 novembre 2011). Ce plasma « natif » présente les meilleures caractéristiques en termes de qualité biologique (fibrinogène, facteurs de coagulation notamment).

- Le traitement du plasma par des méthodes d’inactivation des micro-organismes, notamment les virus (méthodes dites de viro-atténuation ou viro-inactivation), repose en France sur trois procédés qui ont été développés successivement : solvant-détergent (plasma SD), bleu de méthylène (plasma BM) et amotosalen (plasma IA). Ces trois techniques sont inégalement utilisées dans les différentes régions de France et certaines d’entre elles sont également utilisées dans d’autres pays européens.

Les quatre formes de sécurisation des plasmas thérapeutiques sont autorisées en France, même si le plasma quarantaine a disparu de l’offre de soin depuis 2008.

Le plasma BM a vocation à disparaître de l’offre aux prescripteurs (au plus tard au 1^{er} mars 2012) depuis la décision de l’Afssaps (décision Afssaps du 10 octobre 2011 publiée au JORF du 3 novembre 2011), fondée sur la conjonction de l’observation d’incidents allergiques en excès liés à l’usage de ces PFC-BM et d’une variabilité de la concentration en fibrinogène mesurée dans les produits. Ces allergies au bleu de méthylène, au demeurant très rares, sont incomplètement expliquées, avec cependant des arguments pour mettre en cause le traitement par le BM.

Compte tenu de son introduction récente, le recul manque pour juger de la tolérance (absence de réactions de type allergique par exemple) du plasma IA.

La disponibilité de plusieurs types de plasma frais congelé (PFC), selon la méthode de sécurisation, est préconisée afin de pouvoir faire face, en outre, aux différentes situations pouvant être rencontrées (émergence d’événement indésirable, rupture d’approvisionnement, etc.). Associé au niveau de sécurité reconnu de la sécurisation par quarantaine, cet argument explique l’absence de recommandation pour le retrait définitif du plasma sécurisé quarantaine. En résumé, l’arrêt, en France, de fabrication et de la distribution du PFC sécurisé quarantaine n’est pas lié à une balance bénéfice/risque réellement défavorable concernant le receveur. Il avait été cependant privilégié, dans une perspective de prévention d’un risque infectieux émergent, une méthode de sécurisation générique plutôt que ciblée sur les pathologies décelées.

La technique SD est la méthode d’inactivation pour laquelle on a la plus grande expérience. Si elle réduit le risque d’effets indésirables de la transfusion de plasma de type TRALI (*Transfusion-related acute lung injury*), elle est la seule à être appliquée à des regroupements de dons, ce qui expose au risque supplémentaire de transmission de prions. La taille de ces regroupements n’est pas la même selon le fabricant : pools de 100 dons actuellement pour l’EFS en France versus 550 à 1500 dons pour les deux industriels qui détiennent le brevet SD. Dans le procédé industriel, une étape finale de passage sur une colonne absorbante est destinée à la réduction du risque prion mais l’évaluation de son efficacité nécessite des travaux complémentaires.

Les quatre formes de plasmas sécurisés mentionnées précédemment ont aujourd’hui les mêmes indications thérapeutiques, même si la qualité des différents produits n’est pas totalement équivalente, en raison notamment de l’altération partielle de certaines protéines de la coagulation avec les méthodes de sécurisation « dites de viro-atténuation » (SD, IA ou BM).

Les PSL sont distribués préférentiellement dans l’aire géographique qui entoure l’EFS et le CTSA qui les ont prélevés et traités, même s’il existe des suppléances entre régions afin de garantir l’autosuffisance à l’échelle nationale. Les prescripteurs sont attachés à disposer d’une palette diversifiée de plasmas afin de pouvoir faire face à toutes les situations cliniques (allergies notamment), ce qui justifie qu’il n’y ait pas eu de recommandation de remplacement complet du plasma quarantaine par une seule technique de viro-atténuation.

La transfusion de plasma doit également être analysée dans le cadre d’une stratégie thérapeutique plus globale : les plasmas sont rarement utilisés seuls mais le plus souvent en association avec des transfusions de culots globulaires, catégorie de PSL qui ne peut faire l’objet d’aucune viro-atténuation.

Enfin, le HCSP prend acte de la situation actuelle de la production de plasmas thérapeutiques : d'une part, le plasma BM a vocation à disparaître à court terme de l'offre aux prescripteurs et d'autre part la chaîne unique de production de plasma SD (EFS de Bordeaux) est en souffrance du fait de la répétition de problèmes infectieux (contamination environnementale) et techniques (même si les difficultés semblent avoir été résolues et que la chaîne de production est actuellement en phase de requalification).

Dans ce contexte, le HCSP recommande :

- **de privilégier le recours au plasma quarantaine pour faire face à une éventuelle pénurie de plasma thérapeutique sécurisé par la méthode SD sans rejeter l'hypothèse d'un traitement à façon, selon la technique SD, de plasmas provenant de donateurs bénévoles prélevés en France.**
Le recours au plasma quarantaine est en effet une solution éprouvée, dont la sécurité est aujourd'hui très élevée et largement utilisée dans d'autres pays de l'UE, et pouvant être déployée rapidement (des stocks de plasma peuvent être libérés dans les semaines qui viennent après les 60 jours de « quarantaine » requis), levant ainsi le spectre d'une pénurie.
- **de réévaluer la situation dans les mois qui viennent, en dehors de toute situation d'urgence, avec une réflexion sur les stratégies de production de plasma (sécuriser la production de plasma SD) et de mise à disposition des prescripteurs de toute la palette des produits afin de leur permettre de faire face à d'éventuelles intolérances. Cette réflexion pourrait également inclure des partenaires européens partageant les mêmes valeurs éthiques du don de sang.**

Bibliographie

Rapport d'étude : *Marché des plasmas thérapeutiques*, Carine Chaix-Couturier (Conseil Chaix-Couturier), Yves Charpak (Directeur, Direction des Études et de la Prospective), Établissement Français du Sang. Mai 2011.

E. Seifried, R. Henschler, M. Mueller, *European perspectives on Implementation*, chapter 17 in Pathogen inactivation *The Penultimate Paradigm Shift*.

Yves Ozier and al, Transfusion related acute lung injury :reports to the French Haemovigilance network 2007 through 2008 : transfusion 2011 Mar 7.

OMS : "Résolution WHA 63-12 à la 63^{ème} assemblée mondiale, en 2010. *Disponibilité, Innocuité et qualité des produits sanguins*.

Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE. Union européenne.

Conseil de l'Europe : *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins*. 16^{ème} mise à jour, 2011.

Note de l'Afssaps concernant la sécurité d'utilisation du PFC-IA, DEP B – 3-11-2011.

Note de l'Afssaps pour le Directeur général de la santé sur la réévaluation du bénéfice –risque du plasma frais congelé viro-atténué par traitement au bleu de méthylène – 9-08-2011.

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients, validé par Roger Salamon, président du HCSP

Le 18 novembre 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr