

QUEL AVENIR POUR LES (NOUVEAUX) CONCENTRÉS DE GRANULOCYTES ?

Pascal Morel, Claire Boulat, Virginie de La Taille, Thibaut Bocquet, Pascale Richard, Pierre Tiberghien



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

Conflit d'intérêt - lien d'intérêt

Les auteurs sont rémunérés par l'Établissement français du sang

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute repro

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

duction même partielle est interdite

INTRODUCTION

Pour les malades atteints de maladies hématologiques, neutropéniques infectés :

- La recherche d'alternatives ou compléments aux antibiotiques – antifongiques pour leur prise en charge restent d'actualité
- 1/3 de ces patients, à risque de neutropénies sévères post chimiothérapie, développent des infections graves (Bactériennes ou fongiques) avec un risque de décès x 6 (hazard ratio 5.8, 95% confidence interval 2.5–13.0)
- Le stress provoqué par ces infections (pour les malades et les soignants) doit être considéré



INTRODUCTION

Le concentré de granulocytes en débat

- L'efficacité des concentrés de granulocytes reste à démontrer,
 - Les études observationnelles soutiennent une efficacité
 - Les études randomisées ne sont pas concluantes, faute de recrutement et de produits transfusés homogènes (Nbre de PNN)
- La constitution d'un Registre par BEST* (Biomedical Excellence for Safer Transfusion) est en cours pour collecter les données et en mener l'analyse
 - le registre Anglais ProGrES est engagé
 - le registre Français pas encore !

*Pagano MB et al. An international registry of granulocyte transfusions. *Transf Med Hemother.* 2018;45(5):318–22

INTRODUCTION

Disparition des CGA, Mise au point des MCGST

Disparition des Concentrés de Granulocytes d'Aphérèse (début 2022)

La méthode de prélèvement n'existe plus elle n'est pas remplacée, plus de séparateur ni de kit.

Mise au point et développement des MCGST

- Disponibles depuis mars 2020
- Premiers retours d'usage satisfaisants
- L'efficacité comparée des CGA et MCGST n'a pas été réalisée

Les perspectives

- Améliorer la qualité des MCGST et le suivi de leur transfusion
- Suivre voir réviser les indications
- Et plus loin

Mélange de Concentrés de Granulocytes issus de Sang Total (MCGST) :

Sélection et concentration de granulocytes d'un pool de donneurs (n=10 ou n=20)

Déjà en usage à l'étranger

Nouveau PSL autorisé par l'ANSM en juillet 2018

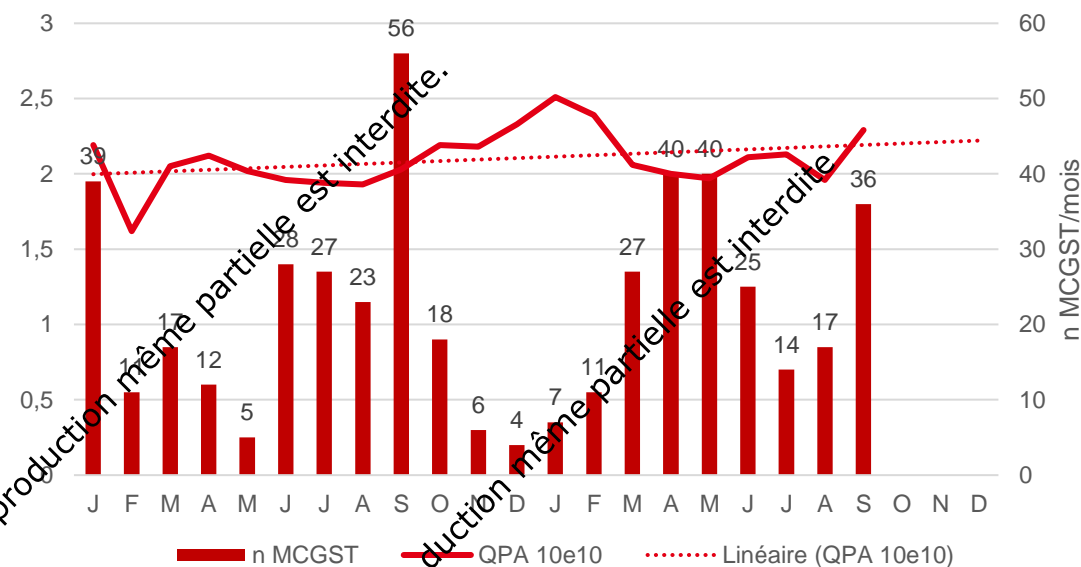
Le MCGST

Description - Usage

Intitulés	Production EFS
Nombre de CLP : adulte : A (Pédiatrique)	20 (10)
Volume moyen / MCGST A	428 mL
Nombre moyen de PNN MCGST A	2.0 x10 ¹⁰
Hématocrite MCGST A	0,25
Nombre de plaquettes / MCGST A	431 X 10 ⁹
Péremption (calculée sur le don le plus ancien)	48 h
Posologie (MCGST Adulte)	1 unité
Disponibilité	6 jours / 7

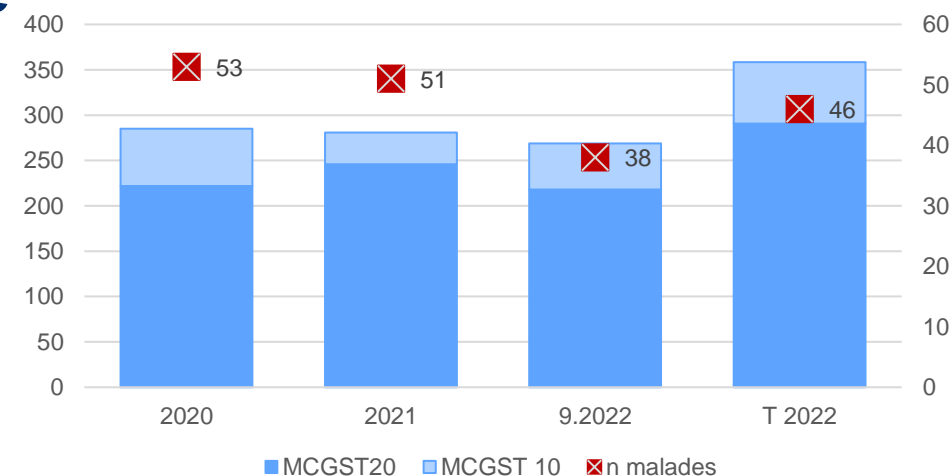
Production en cours de stabilisation

MCGST₂₀ 2021-2022



Usage

MCGST préparés - Nombre de malades



Le MCGST

Données de vigilance 14 EIR (Mars 2020- Sept 2022)

Gravité/ imputabilité	Exclue	Possible	Probable	Certaine	NE
G1	1	6	0	2	2
G2	0	0	2	0	0
G3	0	0	0	0	1
G4	0	0	0	0	0

Frissons . ↑T°
Ac anti HLA

Non listé

œdème cérébral hyper-amoniémie majeure.

OAP ? / Leucostase ?

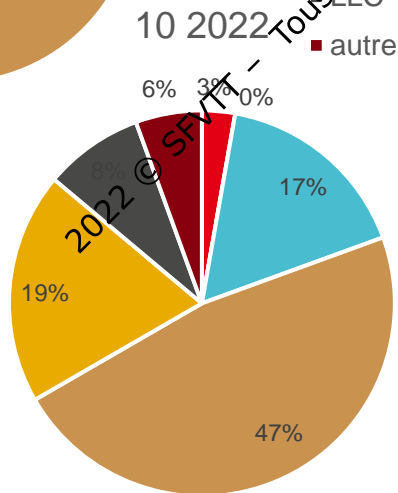
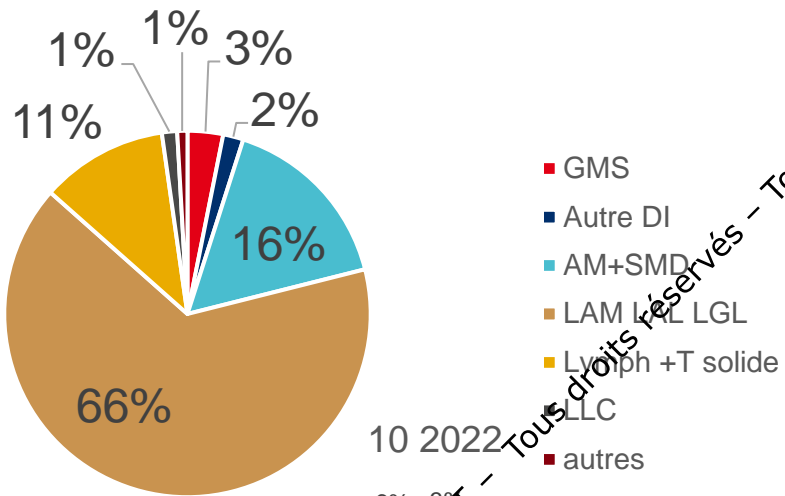
TRALI ?
Sans preuve biologique

EIR	2020	2021	09 2022	T 2022
n	3	5	6	8
n MCGST	285	281	221	296

Le MCGST

Les malades

Pathologies initiales



	2018	2019	2020	2021	10 2022
Granulomatose sceptique	2	1	1	2	1
autres Déficit immunitaire	1	1	1	1	0
aplasie médullaire + SMD	4	7	9	10	6
LAM LAL LGL	24	36	39	30	17
Lymphome +T solide	3	4	3	8	7
LLC	0	0	0	0	3
autres	0	0	0	0	2

- Quatre GSC prises en charge avec des MCGST

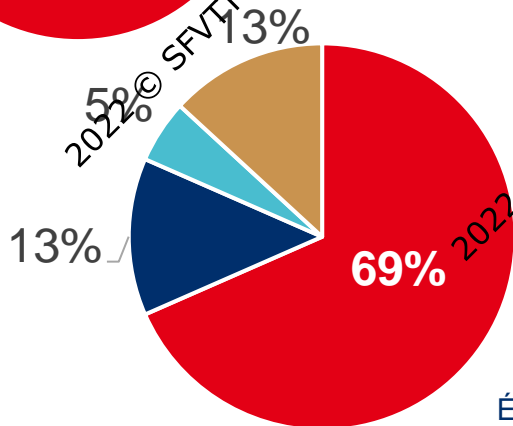
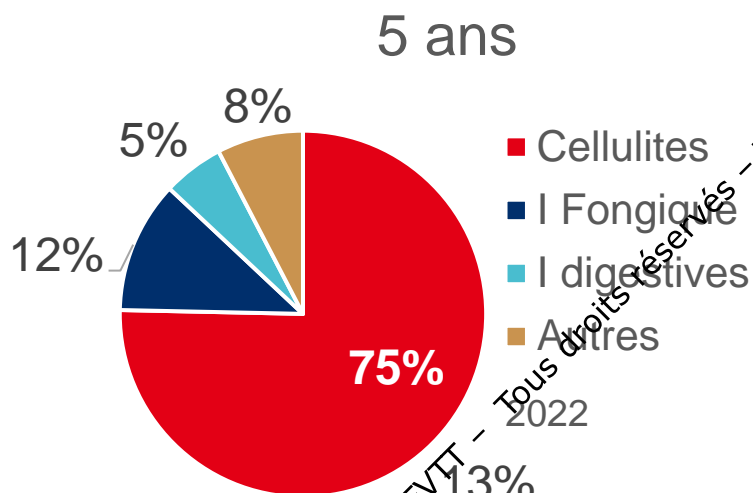
- Une évolution des pathologies initiales ?

Le MCGST

Les malades

Indications

	2018	2019	2020	2021	2022
cellulites de la face	7	8	10	6	3
cellulites périnéales	12	12	19	19	16
cellulites autres	8	13	12	7	7
infections fongiques	5	5	5	6	5
infections digestives	1	4	1	4	2
autres	1	7	4	0	5



- Les cellulites dominant

- Une évolution des indications ?

Une vraie difficulté de suivi : PB de retour d'informations
 Besoin pour apprécier une possible évolution d'usage

Perspectives

Un doute préjudiciable

Pas de preuve d'efficacité = risque d'immobilisme

- CG est un Produit à haut risque (GvHT, TRALI, immunisation...),
 - Il faut l'améliorer : purifier (GR, Plaquettes...)
 - Les PN sont facilement activés : **BESOINS** d'études pour leur meilleure conservation (contenant, milieu, condition de conservation...)
 - La qualité/efficacité en fonction de la durée devrait être étudiée
 - La « préparation » des PN pour améliorer leur survie est une voie MAIS

GCSF, corticoïdes améliorent la survie des PN et réduit leur pouvoir antibactérien

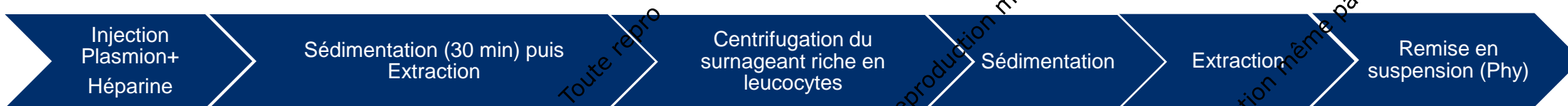
Leavey PJ et al. Blood 1998 - van de Geer A et al, Vox Sanguinis. 2017

Le MCGST

Perspectives

Désérythrocytation

- Première expérience : patient immunisée anti JKA
- Méthode de désérythrocytation utilisée pour les moelles osseuses (ITC de Lyon)



n=12

	Hématocrite (%)	QPA PNN (exprimé : 10 ¹⁰ /U)	Volume (ml)	Pourcentage de PNN restant après désérythrocytation ≥ 80% du MCGST avant désérythrocytation
Cible	≤ 5%	Pour information	Pour information	
Moyenne	1,6	0,89	202	88
Ecart-type	0,3	0,12	4	6
Médiane	1,5	0,89	201	89

> 82% de PNN viables après plus de 40h

- ☺ Conformité des résultats
- ☹ - Chronophage
- ☹ - ↓ durée d'utilisation

Une méthode permettant de réduire l'Hte durant la préparation est en cours de mise au point (ETS BFC)

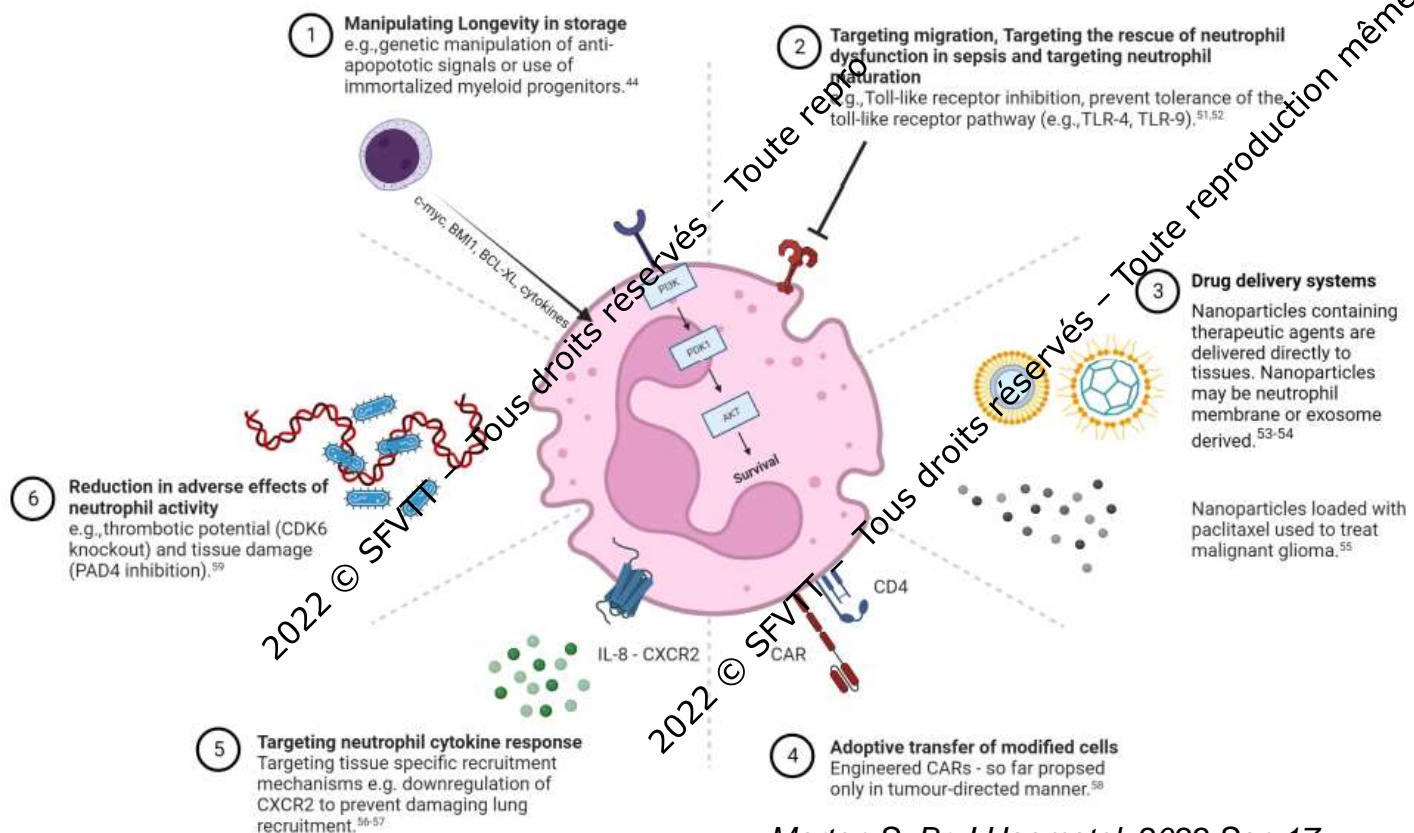
Résultats sur des MCGST₁₀ (n=11) :

- ✓ Hte ≈ 2% ; PNN = 0.95 (+/-0.1) * 10¹⁰ et volume = 119 (+/-11) mL
- ✓ Viabilité = 92% +/-5 (à péremption)

Perspectives plus loin

Développer le pouvoir thérapeutique des PN

Potential targets for neutrophil modification for therapeutic use in treatment of infection



Morton S, Br J Haematol. 2022 Sep 17.

Produire des PN issus de CSH,
Modifiés sur des cibles qui
permettraient de proposer des
polynucleaires

- Avec une meilleure durée de vie
- Un meilleur pouvoir de migration
- Une meilleure maturation
- La correction des dysfonctionnements dans le sepsis
- Le transport de molécules actives

Conclusion

Nouvelles possibilités

- Le MCGST devient le produit de référence, il est en cours d'amélioration
 - Davantage disponible
 - Sans risque donneur ajouté
- Une évolution de l'usage est possible du fait de sa meilleure disponibilité
- Besoin de **valider l'évolution des indications et de l'usage**
- Trop de difficultés actuelles à **obtenir les informations de suivi transfusionnel**
- Besoin d'accroître l'expérience : participer à un **registre international** et accroître les connaissances est indispensable
- Si c'est un apport thérapeutique notable **développer la recherche**

Quantité de principe actif (s'améliore)

Pureté (désérythrocytation)

2022 © SFVTT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Remerciements

Aux donateurs de Sang

A mes co auteurs

Claire Boulat
Virginie de La Taille,
Thibaut Bocquet,
Pascale Richard,
Pierre Tiberghien

Aux plateaux de préparation des PSL et de QBD

Aux équipes cliniques

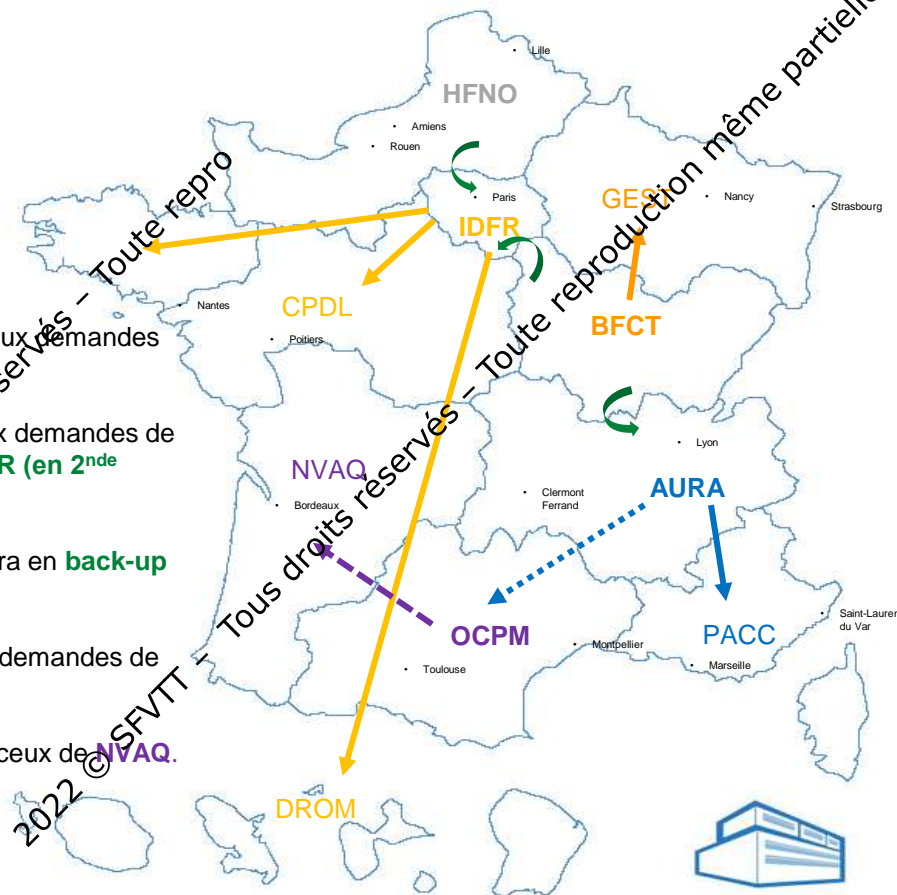
Outre ses propres besoins, **IDFR** répondra aux demandes de : **BRET**, **CPDL** et des **DROM**.

BFCT répondra à ses propres besoins et aux demandes de **GEST** et sera en **back-up d'AURA et d'IDFR (en 2^{nde} intention)**.

HFNO répondra à ses propres besoins et sera en **back-up d'IDFR (1^{ère} intention)**.

AURA répondra à ses propres besoins, aux demandes de **PACC** et en **back up d'OCPM**

OCPM répondra à ses propres besoins et à ceux de **NVAQ**.



MERCI !

CONTACT

Pascal Morel

Pascal.morel@efs.sante.fr

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute repro

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

duction même partielle est interdite