

## **PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8339**

### **La viro-inactivation du plasma frais congelé**

4 juillet 2007

#### **1. INTRODUCTION ET QUESTION**

En date du 5 juin 2007, le CSS a reçu une demande d'avis de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (cf. référence a) concernant la viro-inactivation du plasma frais congelé.

Cette demande a été débattue lors de la réunion du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » tenue le 14 juin 2007.

L'avis provisoire des membres du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » a été approuvé le 25 juin 2007 puis validé par le Collège du CSS le 4 juillet 2007.

#### Mission

Evaluer la sécurité et l'efficacité du plasma traité par des méthodes de réduction des pathogènes validées spécialement en ce qui concerne l'intérêt de limiter la viro-inactivation au plasma frais congelé provenant de dons de sang unitaires.

#### **2. CONCLUSION**

Le CSS constate, sur base de l'évaluation récente des connaissances scientifiques et de la littérature disponible, qu'il existe des données en suffisance pour conclure que les méthodes de réduction des pathogènes validées pour le plasma constituent des techniques sûres et efficaces pour inactiver de manière générale les pathogènes tels que les virus, bactéries, protozoaires, mais pas les prions.

Par mesure de précaution, et particulièrement en ce qui concerne les prions, le CSS renouvelle son avis que le plasma frais préparé et viro-inactivé à partir d'un don individuel offre plus de sécurité que le plasma frais préparé à partir d'un pool de plusieurs dons.

Le CSS reste d'avis qu'une méthode de viro-inactivation du plasma est nécessaire. Globalement, ses avantages doivent être évalués par rapport aux coûts élevés qu'engendre la mise en œuvre systématique d'une méthode de viro-inactivation (p.ex. en relation avec l'existence d'un dépistage bien organisé qui pourrait s'avérer déjà très coûteux).

Les méthodes semblent être sûres sur le plan toxicologique et offrent des facteurs de coagulation de qualité acceptable. Le CSS recommande néanmoins de mener de façon continue des études afin de surveiller les effets à long terme de la transfusion du plasma traité, en particulier le plasma préparé avec adjonction d'un composé pourvu d'éventuels effets toxiques.

Il est recommandé d'obtenir des données concernant l'utilisation du plasma soumis à ces traitements chez la femme enceinte.

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Résultant à la mise en place d'un processus de donation hautement surveillé et de l'introduction de méthodes de dépistage actif d'agents pathogènes, une diminution drastique de l'incidence de transmission de maladies par la transfusion a pu être observée. En effet, le risque résiduel pour les agents pathogènes dépistés est nettement plus bas que les risques actuels qui ne sont pas attribués à un agent infectieux. Nonobstant cette constatation, le nombre croissant d'agents pathogènes émergents qui peuvent être transmis via le sang (p.ex. virus West-Nile, SARS, Chikungunya, vCJD, ...) dépasse notre capacité de concevoir et mettre en œuvre rapidement de nouveaux tests validés de dépistage. En outre, certains agents transmissibles, tels les prions déclenchant les maladies de Creutzfeldt-Jakob, présentent une période d'incubation de plusieurs années durant lesquelles le porteur asymptomatique pourra donner du sang et répandre l'infection.

C'est pourquoi de nombreuses méthodes de réduction des pathogènes ont été développées et enregistrent encore des perfectionnements, en particulier pour inactiver les agents infectieux actuellement connus ou encore inconnus dans le plasma frais congelé. L'objectif ultime de toutes les méthodes de réduction des pathogènes est de diminuer de manière maximale la transmission d'agents pathogènes par transfusion sanguine sans compromettre significativement l'efficacité thérapeutique des constituants cellulaires et protéiques du sang.

Parmi les méthodes contemporaines de réduction des pathogènes qui ont été validées pour le plasma frais congelé, plusieurs reposent sur l'adjonction d'un composé ayant une grande affinité pour les acides nucléiques et qui bloque ainsi la réplication de tous les agents pathogènes touchés. Les améliorations techniques de ces dernières années visaient à ensuite éliminer efficacement le composé du plasma traité pour prévenir d'éventuels effets toxiques. La nature des composés doit également éviter la formation de nouveaux antigènes déclenchant la production d'anticorps.

Contrairement au plasma quarantaine qui n'emploie aucune approche active de réduction des pathogènes, les méthodes validées pour le plasma frais congelé (p.ex. traitement par solvant-détergent (SD), au bleu de méthylène (MB), aux psoralènes, ...) se sont révélées efficaces pour réduire considérablement la contamination virale et bactérienne. Toutes ces méthodes semblent sûres sur le plan toxicologique et engendrent une qualité des facteurs de coagulation raisonnable. Cependant, en 2002, le CSS avait recommandé de préférer du plasma frais viro-inactivé obtenu à partir de dons de sang individuels (CSH 7662). Le CSS était « *d'avis qu'une méthode d'inactivation du plasma est nécessaire et que la technique par le MB appliquée sur des unités individuelles est préférable à la méthode SD (Pool)* ». Le CSS soulignait que « *l'inconvénient de cette méthode est le fait qu'elle utilise de grands pools de plasma avec un risque potentiel de transmission d'agents infectieux non inactivés* ». Le CSS indiquait que « *le risque potentiel de transmission du vCJD reste également plus élevé en cas d'usage de pools qu'en cas d'usage d'unités individuelles de plasma* ».

Cette recommandation a été corroborée lors de l'évaluation du risque de transmission de l'agent de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) par transfusion de dérivés plasmatiques (CSH 8048/2). En 2007, l'avis du CSS a été confirmé à la lumière de données récentes et consécutivement à la tenue d'une conférence d'experts (CSH 8157): « *En ce qui concerne le risque de transmission de vCJD, le plasma préparé à partir d'un don de sang individuel offre en principe plus de sécurité que le plasma provenant de pools de plusieurs dons. Pour cette raison, l'approvisionnement normal en sang de l'hôpital sera constitué de plasma provenant de dons unitaires* ».

Le CSS constate, sur base de l'évaluation récente des connaissances scientifiques et de la littérature disponible (CSS 7662, CSS 8048/2, CSH 8157), qu'il existe des données en suffisance pour conclure que les méthodes de réduction des pathogènes validées pour le plasma

constituent des techniques sûres et efficaces pour inactiver de manière générale les pathogènes tels que les virus, bactéries, protozoaires, mais pas les prions.

Par mesure de précaution, et particulièrement en ce qui concerne les prions, le CSS renouvelle son avis que le plasma frais préparé et viro-inactivé à partir d'un don individuel offre plus de sécurité que le plasma frais préparé à partir d'un pool de plusieurs dons.

L'avantage du mécanisme sous-jacent des méthodes qui ajoutent un composé afin d'inactiver les acides nucléiques, est qu'il est probablement actif contre plusieurs pathogènes émergents.

Le CSS reste d'avis qu'une méthode de viro-inactivation du plasma est nécessaire. Globalement, toutes ces considérations doivent être évalués par rapport aux coûts élevés qu'engendre la mise en œuvre systématique d'une méthode de viro-inactivation (p.ex. en relation avec l'existence d'un dépistage bien organisé qui pourrait s'avérer déjà très coûteux).

#### 4. REFERENCE

a) Courrier de M. X. De Cuyper, Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (sous réf. XD/TR/WB/07040), du 05/06/07 adressé à M. G. De Backer, Président du CSS.

#### 5. ANNEXES

Nihil.

#### 6. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Les méthodes semblent être sûres sur le plan toxicologique et offrent des facteurs de coagulation de qualité acceptable. Le CSS recommande néanmoins de mener de façon continue des études afin de surveiller les effets à long terme de la transfusion du plasma traité, en particulier le plasma préparé avec adjonction d'un composé pourvu d'éventuels effets toxiques.

Il est recommandé d'obtenir des données concernant l'utilisation du plasma soumis à ces traitements chez la femme enceinte.

#### 7. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BAELE Philippe	(anesthésiologie - UCL);
BONTEZ Walter	(sang, tissus et cellules - AFMPS);
DE BACKER Daniel	(soins intensifs- ULB);
DE PAEP Rudi	(soins intensifs - UZA);
FERRANT Augustinus	(hématologie clinique - UCL);
LATINNE Dominique *	(biologie hématologique - UCL);
MATHYS Esther	(sang et dérivés sanguins, virologie - ISSP);
MUYLLE Ludo*	(sang, tissus et cellules – AFMPS, UA);

PEERLINCK Kathelijne	(médecine interne, hématologie - KUL);
SCHOTS Rik	(hématologie - VUB);
THOMAS Isabelle	(TSE, virologie - ISSP);
TOUNGOUZ Michel	(immunologie, hématologie, transfusion - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart	(biologie clinique, thérapie cellulaire - UGent).

Le groupe de travail a été présidé par M. TOUNGOUZ Michel et le secrétariat scientifique a été assuré par HÜBNER Roland.