

Introduction en Suisse de l'inactivation des agents pathogènes pour les concentrés plaquettaires

Markus Jutzi^a, Morven Rüesch^a, Behrouz Mansouri Taleghani^{b, c}

Quintessence

● Jusqu'à fin 2010, la septicémie posttransfusionnelle due à la contamination bactérienne de concentrés plaquettaires représentait, avec une fréquence de 1:10 000–1:6000 produits transfusés, le principal risque résiduel grave associé à la transfusion.

● En Suisse, depuis 2011, tous les concentrés plaquettaires sont traités par le procédé Intercept[®] destiné à l'inactivation des agents pathogènes. Ce procédé repose sur l'adjonction d'amotosalen qui, après illumination UV-A, forme des liaisons covalentes entre les chaînes d'acide nucléique et inhibe ainsi la réplication d'ADN et d'ARN de manière irréversible.

● Dans des études randomisées en double-aveugle, aucune différence significative d'efficacité n'a pu être démontrée entre des concentrés plaquettaires conventionnels et des concentrés plaquettaires ayant subi une inactivation des agents pathogènes. Des études cliniques et des données issues de programmes de surveillance régionaux actifs indiquent un profil de sécurité favorable des concentrés plaquettaires inactivés.

● Depuis l'introduction de l'inactivation des agents pathogènes pour tous les concentrés plaquettaires, aucune septicémie posttransfusionnelle n'a plus été rapportée.

● De même, selon nos données d'hémovigilance, les réactions non infectieuses liées à la transfusion étaient plus rares en présence de concentrés plaquettaires inactivés. Elles présentaient en outre une évolution moins grave qu'après transfusion de concentrés plaquettaires conventionnels durant les années précédentes.

Contexte

Des données suisses d'hémovigilance publiées jusqu'en 2009 et des études internationales ont montré que la contamination bactérienne de concentrés plaquettaires (CP) représentait, avec 1:10 000–1:6000 CP transfusés, le principal risque résiduel grave associé à la transfusion. Il est fait état d'une fréquence de 1:100 000 à 1:14 000 pour les réactions septiques et de 1:500 000 à 1:40 000 pour les cas de décès, mais ces valeurs ont parfois été interprétées comme une nette sous-estimation des fréquences réelles [1–5]. Même dans les pays ayant recours au dépistage des bactéries de tous les CP comme mesure de réduction du risque, une contamination bactérienne est constatée pour 1,5 sur 1000 produits, seulement après que la transfusion a eu lieu. Des rapports provenant des Etats-Unis, du Canada et d'Allemagne contestent l'interprétation selon laquelle il s'agit là de résultats non significatifs sur le plan clinique [6]. Malgré un dépistage systématique, ces rapports décrivent des cas de décès par contamination bactérienne des CP s'élevant jusqu'à 1:80 000 transfusions. Les auteurs en concluent que plus de la moitié des produits contaminés ne sont probablement pas détectés, ou du moins pas à temps, par le dépistage des bactéries. Le risque résiduel de réactions septiques liées à la transfusion, suite à des résultats de dépistage faussement négatifs, s'élève ainsi jusqu'à 1:45 000 transfusions [3, 7–11].

^a Département de sécurité des médicaments, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, Berne

^b Clinique et polyclinique d'hématologie et laboratoire central d'hématologie, service de médecine transfusionnelle, Inselspital, Berne

^c Transfusion CRS Suisse, Berne

Abréviations

CCI	Corrected count increment
CE	Concentré d'érythrocytes
CP	Concentrés plaquettaires
CP-IP	Concentrés plaquettaires inactivés des pathogènes
CPC	Concentrés plaquettaires conventionnels
HLA	Human Leucocyte Antigen
IP	Inactivation des agents pathogènes
PFC	Plasma frais congelé
RT	Réaction transfusionnelle
RTFNH	Réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique
TACO	Surcharge volémique posttransfusionnelle (<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i>)
TAD	Dyspnée associée à la transfusion
TaGvHD	Maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion
TRALI	Insuffisance pulmonaire aiguë associée à une transfusion (<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i>)



Markus Jutzi

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Selon l'article 67 de la Loi sur les produits thérapeutiques, Swissmedic publie des informations d'intérêt général issues du domaine des produits thérapeutiques.^A Dans ce sens, il est de notre devoir, en tant qu'autorité responsable des médicaments, d'informer le vaste corps médical exerçant dans les cliniques suisses sur les tenants et aboutissants de l'introduction du procédé Intercept destiné à l'inactivation des agents pathogènes pour tous les concentrés plaquettaires, ainsi que sur l'état actuel des connaissances concernant le profil de sécurité de ces produits. La Suisse est le premier pays européen à avoir introduit l'inactivation des agents pathogènes pour tous les concentrés plaquettaires. Le risque d'une sepsis par transfusion plaquettaire est internationalement classé comme une haute priorité, tandis que l'état des données relatives au profil de sécurité de produits inactivés fait en partie l'objet de controverses.

Depuis 2009, un procédé d'inactivation des agents pathogènes (IP) des CP est autorisé en Suisse (Intercept®). Il repose sur l'adjonction d'amotosalen (un psoralène) aux CP, suivie d'une exposition aux UV-A. L'amotosalen s'entrepasse entre les résidus de pyrimidine des paires de bases au niveau de l'ADN ou de l'ARN. Après illumination UV-A, l'amotosalen forme des liaisons covalentes entre les chaînes d'acide nucléique et inhibe ainsi la réplication d'ADN et d'ARN de manière irréversible. De cette manière sont bloquées aussi bien la multiplication d'agents pathogènes infectieux contenant de l'acide nucléique (virus, bactéries, protozoaires) que l'activité de lymphocytes résiduels, qui peuvent être significatifs pour une éventuelle maladie du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-Host-Disease**) associée à la transfusion (TaGvHD). Avant livraison du CP, la teneur en amotosalen est réduite à <2 µM au cours d'une étape d'absorption.

Depuis plusieurs années, ces produits sont utilisés dans la pratique clinique dans de nombreux pays, notamment en France, en Belgique et dans quelques régions d'Allemagne. Fin 2009, Swissmedic a prié Transfusion CRS Suisse de mettre en œuvre des mesures adéquates destinées à éviter les contaminations bactériennes de CP significatives sur le plan clinique. En accord avec Swissmedic, Transfusion CRS Suisse a décidé d'introduire le procédé Intercept® pour tous les CP préparés en Suisse. Après une phase intensive de planification et la validation par trois centres pilotes en 2010, le procédé a été introduit successivement dans 13 les services régionaux de transfusion en 2011. Les spécifications suivantes sont désormais en vigueur en Suisse pour les concentrés plaquet-taires ayant subi une inactivation des agents pathogènes (CP-IP):

- Concentration plaquettaire $\geq 2,4 \times 10^{11}$ /unité
- CP d'aphérèse ou préparé à partir de sang total
- Teneur résiduelle d'amotosalen <2 µM
- Erythrocytes résiduels <4*10⁶/ml et leucocytes résiduels <1*10⁶/unité

L'autorisation officielle permet une durée maximale de stockage de sept jours. Transfusion CRS Suisse limite volontairement le stockage à cinq jours. En cas de difficultés d'approvisionnement, cette limitation peut être le-

vée pour certains produits. Une irradiation des CP destinée à éviter une TaGvHD n'est plus nécessaire, puisque le procédé PI inhibe de manière irréversible la réplication de l'acide nucléique et donc la division cellulaire et la synthèse protéinique, et remplace l'exposition aux rayons γ .

Etudes cliniques et méta-analyses

A une exception près, les données cliniques montrent une efficacité comparable des CP-IP et des CP conventionnels (CPC) [13–17]. Seule l'étude de Kerkhoffs et al., contestable en ce qui concerne son plan et son évaluation, indique, au niveau de l'un des critères secondaires d'évaluation, une efficacité clinique éventuellement réduite des CP-IP [16, 18–20].

Concernant les critères d'évaluation non cliniques, les auteurs se réfèrent souvent au «corrected count increment» (CCI): il s'agit de l'augmentation des thrombocytes (Tc), mesurée une heure (CCI 1h) ou 24 heures (CCI 24h) après transfusion, corrigée par calcul pour la surface corporelle du patient et la dose de thrombocytes transfusée, selon la formule suivante:

$$CCI = \frac{\text{Hausse des Tc} - \text{Nombre par } \mu\text{l après transfusion} \times \text{Surface corporelle en m}^2}{\text{Nombre de Tc transfusés (10}^{11}\text{)}}$$

Bien que la pertinence clinique du CCI 1h/24h ne soit pas considérée comme certaine, celui-ci est souvent utilisé en tant que marqueur de substitution concernant l'efficacité. Dans toutes les études randomisées réalisées jusqu'à présent pour comparer les CP-IP avec les CPC et ayant pour critère primaire d'évaluation le CCI à 1h, les produits ne se distinguaient pas de manière significative à ce sujet [13–17]. Par ailleurs, ces études ont été évaluées dans deux méta-analyses [19, 20]. Avec la prise en compte exclusive d'études randomisées en double-aveugle, Cid et al. ont mis en évidence un CCI à 24h considérablement plus faible pour les CP-IP, tandis que la valeur à 1h et l'odds ratio concernant les événements hémorragiques n'ont pu révéler aucune différence statistiquement significative entre les CP-IP et les CPC. Vamvakas tire la conclusion selon laquelle il n'existe aucune différence entre les CP-IP et les CPC en ce qui concerne l'ensemble des complications hémorragiques et les complications hémorragiques sévères.

*La maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (TaGvHD) est une complication évolutive rare, généralement mortelle, de la transfusion sanguine. La TaGvHD peut se manifester lorsque des cellules immunocompétentes présentes dans les composants sanguins transfusés reconnaissent des allo-antigènes du receveur comme étrangers et que le système immunitaire du receveur n'est pas en mesure de réagir efficacement face aux lymphocytes immunocompétents du sang transfusé provenant du donneur. La prévention de la TaGvHD est essentielle car la maladie ne peut être traitée avec succès. L'exposition aux rayons gamma, ainsi que le procédé Intercept, empêchent la prolifération des lymphocytes résiduels du donneur contenus dans le produit. Les patients présentant un facteur de risque de TaGvHD doivent être identifiés et recevoir exclusivement des produits irradiés ou, en tant que nouvelle solution alternative, des produits traités par le procédé Intercept [12].

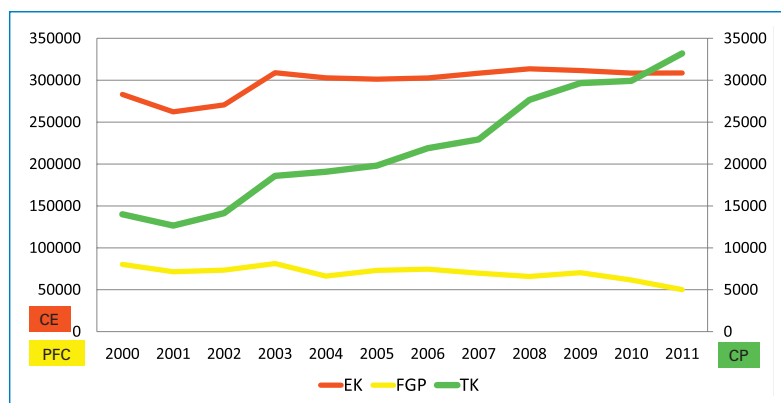


Figure 1

Nombre de composants sanguins délivrés en 2000–2011.
CE: concentrés d'érythrocytes, PFC: plasma frais congelé,
CP: concentrés plaquet-taires

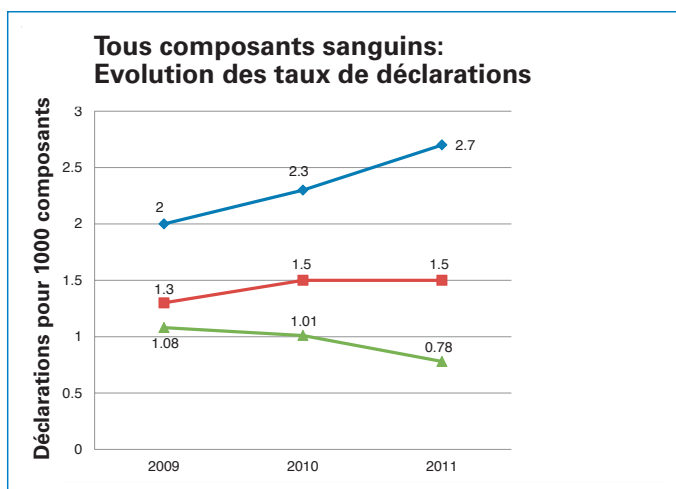


Figure 2A

Taux de déclarations pour tous les composants sanguins (nombre de déclarations pour 1000 produits) en 2009–2011. Classification du grade de sévérité des RT: grade 1 = léger, grade 2 = sévère ou dommage permanent, grade 3 = risque menaçant le pronostic vital, grade 4 = léthal. RT: Réactions transfusionnelles.

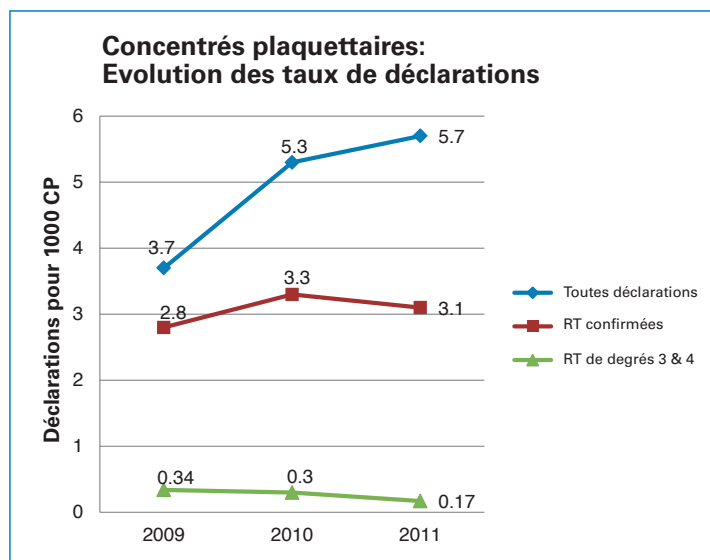


Figure 2B

Taux de déclarations pour les concentrés plaquettaires (nombre de déclarations pour 1000 CP) en 2009–2011.

Nombres de transfusions et données d'hémovigilance en Suisse

En Suisse, il est obligatoire, depuis l'entrée en vigueur de la Loi sur les produits thérapeutiques en 2002, de notifier tout effet indésirable présumé dans le cadre de la fabrication, distribution et utilisation de produits sanguins labiles^{B, C, D}. L'obligation d'annoncer est remplie par les responsables d'hémovigilance dans les services régionaux de transfusion (fabrication, distribution) et les hôpitaux (utilisateur), qui transmettent à Swissmedic les déclarations relatives à d'éventuelles réactions transfusionnelles (RT), ainsi que les données concernant le nombre de composants sanguins délivrés et transfusés. Une évaluation des données issues de ce système de notification spontanée obligatoire est régulièrement publiée sous forme d'un rapport annuel d'hémovigilance, le dernier datant de 2011 [21].

Depuis 2000, le besoin en CP a augmenté en moyenne de 10% par an, tandis que l'utilisation de concentrés d'érythrocytes (CE) est restée stable avec env. 300 000 produits. Le nombre de transfusions plasmatiques (PFC) diminue légèrement (fig. 1 [6]). Même durant l'introduction de l'inactivation des pathogènes pour les CP en 2011, le nombre de transfusions plaquettaires a augmenté d'env. 10% par rapport à l'année précédente, passant ainsi à 33 000 produits, tandis que l'utilisation de CE est restée identique.

Depuis la mise en place de l'obligation d'annoncer des RT, les rapports d'hémovigilance et le taux de déclarations (déclarations pour 1000 composants sanguins délivrés) sont passés de 271 rapports (0,8 pour 1000 composants sanguins) à 1549 (3,9 pour 1000) en 2011 [21]. La comparaison entre les données actuelles d'hémovigilance et les données de l'année passée ne permet de déduire que partiellement le développement des risques liés à la transfusion. En particulier, une hausse des RT notifiées par rapport à la période de comparaison ne signifie pas forcément que les risques liés à la transfusion

soient plus élevés. En 2011, le taux global de déclarations pour tous les composants sanguins a augmenté par rapport à l'année précédente. Nous interprétons cela comme l'expression d'un comportement plus fiable concernant les déclarations et d'une attention croissante de la part de tous les professionnels de la santé impliqués dans des transfusions.

Afin de quantifier les risques actuels liés à la transfusion, nous nous basons sur le taux des RT confirmées [21]. En ce qui concerne tous les composants sanguins transfusés, celui-ci n'a pas augmenté pendant l'introduction de CP-IP, tandis que le taux de réactions de grade 3 ou 4 a diminué (fig. 2A [6]). Pour les concentrés plaquettaires, la hausse du taux de déclarations de toutes les RT présumées entre 2010 et 2011 est moins prononcée qu'entre 2009 et 2010. Entre 2010 et 2011, les taux des RT confirmées et des réactions de grade 3 ou 4 sont en baisse (fig. 2B [6]). Nous en concluons que les risques liés à la transfusion ont diminué durant la période d'introduction des procédés d'inactivation des agents pathogènes. Cette représentation de l'évolution ne prend pas encore en compte la question de savoir s'il s'agit d'événements posttransfusionnels associés à des CP conventionnels ou à des CP inactivés des pathogènes. En 2009 et 2010, seuls des CPC ont été transfusés; en 2011, la proportion de CPC était de 20% (6600 CPC), celle de CP-IP de 80% (26 500 CP-IP). Depuis env. un an, il est fabriqué en Suisse uniquement des CP-IP. Pour comparer les risques liés à la transfusion entre les CPC et les CP-IP, nous avons confronté les taux de déclarations pour 26 500 CP-IP transfusés en 2011 avec le taux de notification concernant les CPC transfusés en 2010 (29 900) et en 2011 (6600).

Fondements juridiques:

^A Loi sur les produits thérapeutiques, art. 67

^B Loi sur les produits thérapeutiques, art. 59

^C Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, art. 16

^D Ordonnance sur les médicaments, art. 35, 36, 37 et 39 para. 4

Après transfusion de CP-IP (2011), il a été observé moins de RT qu'avec des CPC en 2010 et 2011. Ainsi, les CP-IP présentent des taux de déclarations plus faibles que les CPC. Ceci concerne toutes les déclarations (4,7 vs 5,3 pour 1000 CP), les réactions transfusionnelles confirmées (2,3 vs 3,3) et les TR de grade ≥ 3 (0,1 vs 0,3) (fig. 3 [1]). Les données actuelles d'hémovigilance in-

diquent non seulement que les CP-IP évitent de manière fiable des contaminations bactériennes de CP significatives sur le plan clinique, mais qu'en outre elles déclenchent moins de RT fébriles, non hémolytiques (RT-FNH) et moins de RT allergiques (fig. 4 [2]). Ceci est probablement lié à une différence de la composition des solutions de stockage. Tandis que les CPC sont généralement fabriqués avec 100% de plasma, des fractions volumiques d'un tiers de plasma et deux tiers de solution additive sont utilisées pour les suspensions plaquettaires destinées aux CP-IP. Cela entraîne une dilution des protéines plasmatiques du donneur et des cytokines éventuellement présentes dans le produit. Avec 0,19 allo-immunisation pour 1000 produits transfusés, les CP-IP présentent un taux légèrement plus élevé que les CPC (0,08). En 2011, cinq allo-anticorps ont été identifiés (3 anti-HLA, 1 anti-rhésus-CDE, 1 anti-M) après transfusion de CP-IP, tandis qu'en 2010, trois allo-immunisations posttransfusionnelles ont été rapportées (2 anti-HLA, 1 anti-Cw et anti-E) chez des patients qui avaient reçu des CPC. Ces observations ont été faites chez des patients qui avaient également reçu des transfusions de CE au cours du traitement. C'est pourquoi il est impossible de déterminer avec certitude si les CP étaient véritablement à l'origine des allo-immunisations. En 2012, quatre allo-immunisations ont été rapportées jusqu'à fin septembre dans le cadre de transfusions de CP-IP (2 anti-HLA, 2 anti-D). L'évaluation provisoire des données recueillies jusqu'à fin septembre 2012 indique 52 RT confirmées après CP-IP, dont une de grade 3. En se basant sur une utilisation supposée de 27 000 CP-IP (valeurs de l'année précédente +10%, extrapolées linéairement sur 9 mois), il est obtenu un taux de 1,9 RT confirmées pour 1000 CP transfusés et de 0,03 RT de grade ≥ 3 . Aucune RT provoquant le décès n'a été rapportée en

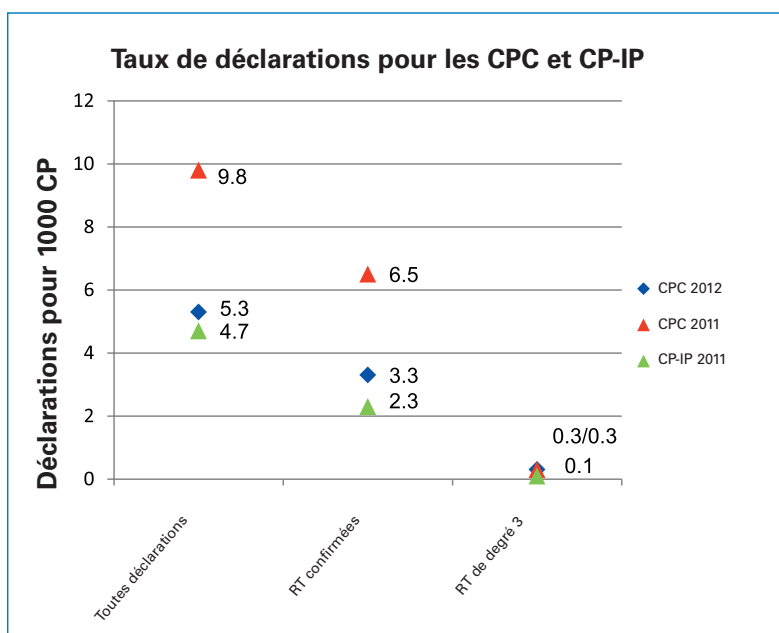


Figure 3
 Comparaison des taux de déclarations des CP ayant subi une inactivation des agents pathogènes en 2011 et des CP conventionnels en 2010 et 2011. Classification du degré des RT: grade 1 = léger, grade 2 = sévère ou dommage permanent, grade 3 = risque mortel, grade 4 = léthal. RT: Réactions transfusionnelles.

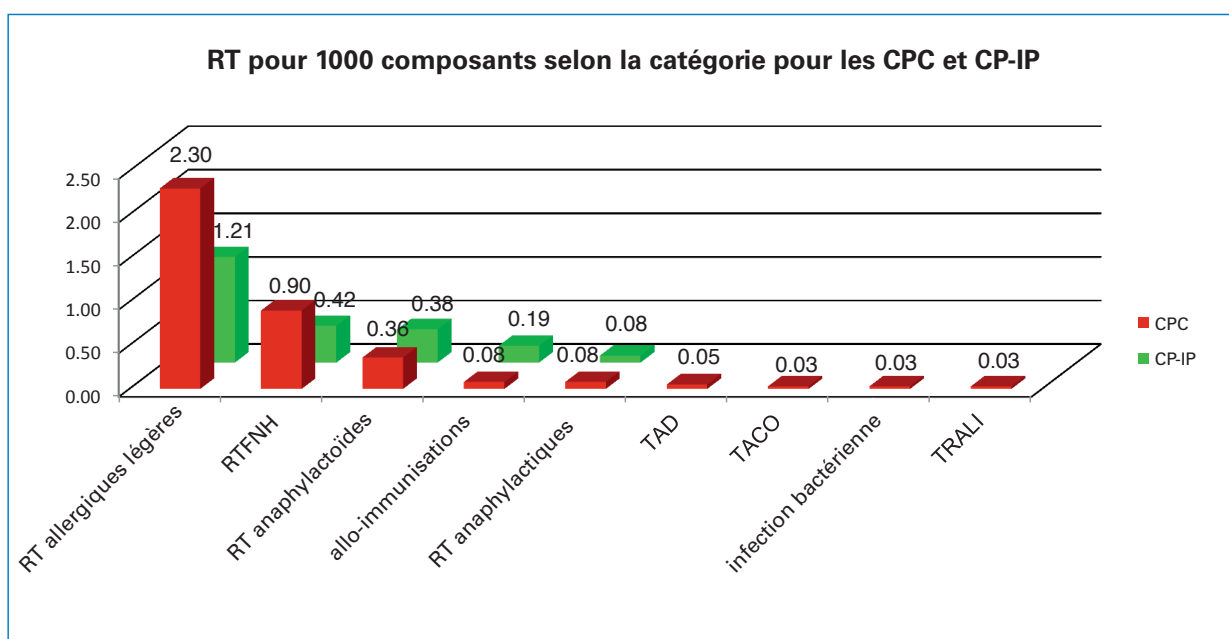


Figure 4
 Nombre de réactions transfusionnelles (RT) pour 1000 composants en 2010 et 2011 pour les CPC et CP-IP, selon la catégorie. Classification des RT: RTFNH = réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique, TAD = dyspnée associée à la transfusion, TACO = surcharge volémique posttransfusionnelle (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*), TRALI = *Transfusion-Related Acute Lung Injury* [21].

Tableau 1

Risques liés à la transfusion en cas d'utilisation de CP conventionnels et de CP inactivés des pathogènes.

	CP-IP en 2011		CPC en 2010 et 2011	
Unités transfusées	26 500		36 500	
Risque = 1 déclaration de RT/x transfusions de CP	Déclarations de RT	Risque	Déclarations de RT	Risque
RT confirmée	60	~1:440	141	~1:260
RT de grade ≥3	3	~1:8800	11	~1:3300
Classification des RT de grade ≥3	– 3 RT allergiques sévères		– 7 RT allergiques sévères – 1 RT septique, 1 TACO, 1 TAD, 1 TRALI	

CP-IP: concentrés plaquettaires inactivés des pathogènes, CPC: concentrés plaquettaires conventionnels,

RT: réaction transfusionnelle, TACO: surcharge volémique posttransfusionnelle (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*),TAD: dyspnée associée à la transfusion, TRALI: *Transfusion-Related Acute Lung Injury*.

2010 et 2011. Durant cette période, le risque d'une RT était de 1:260 pour les transfusions de CPC et de 1:440 pour celles de CP-IP. Les RT de grade >3 surviennent avec une fréquence de 1:3300 CPC resp. 1:8800 CP-IP (tab. 1 ↩). Depuis l'introduction en Suisse du procédé d'inactivation des agents pathogènes pour tous les CP, aucune sepsis causée par CP n'a plus été observée.

Conclusion

Les données suisses d'hémovigilance provenant de la pratique quotidienne soutiennent le profil de sécurité favorable des CP-IP révélé par des études cliniques publiées et des comparaisons régionales de réactions transfusionnelles suite à des transfusions de CP [23–26]. Depuis l'introduction de l'utilisation de CP-IP en Suisse en 2011, des effets indésirables surviennent moins fréquemment et présentent plus rarement une évolution sévère par rapport aux CPC disponibles jusqu'alors. L'analyse de données futures d'hémovigilance montrera si la tendance décrite se maintient.

Remerciements

Nous remercions

Tous les responsables de l'hémovigilance des services de transfusion et des hôpitaux pratiquant des transfusions, ainsi que tous les autres professionnels qui, grâce à leur engagement continu, permettent de développer l'hémovigilance en Suisse.

Nos responsables, les docteurs Rudolf Stoller (directeur du département de sécurité des produits thérapeutiques) et Karoline Mathys (directrice du secteur de surveillance du marché) pour leur soutien dans notre travail quotidien.

Le Dr Christian Schärer (directeur du service d'inspection) et son équipe pour l'excellente collaboration depuis de nombreuses années et le soutien lors de l'introduction du procédé d'inactivation des agents pathogènes.

Le Dr André Paul, Clinique des Tilleuls, Bienne, pour ses précieux commentaires sur le manuscrit du point de vue d'un clinicien.

Correspondance:

Dr Markus Jutzi

Clinical Reviewer Haemovigilance

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

Hallerstrasse 7

CH-3000 Bern

[markus.jutzi\[at\]swissmedic.ch](mailto:markus.jutzi[at]swissmedic.ch)

Références complémentaires

- Hämovigilanz-Jahresbericht 2009, Swissmedic: www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=de.
- Benjamin RJ. Bacterial culture of apheresis platelet products and the residual risk of sepsis. *ISBT Science Series*. 2008;3:133–8.
- Cid J, Escolar G, Lozano M. Therapeutic efficacy of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation method: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sanguinis*. 2012;103:322–30.
- Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with Amotosalen photochemical treatment. *Vox Sanguinis*. 2008;94:315–23.
- Sigle JP, Infanti L, Studt JD, Martinez M, Stern M, Gratwohl A, et al. Comparison of transfusion efficacy of amotosalen-based pathogen-reduced platelet components and gamma-irradiated platelet components *Transfusion*. 2012;doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03959.

Vous pouvez consulter la liste complète et numérotée des références sur www.medicalforum.ch.