

## PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8390

### La réduction des pathogènes dans les concentrés plaquettaires

6 août 2008

#### 1. INTRODUCTION ET QUESTION

En date du 17 décembre 2007, le CSS a reçu une demande d'avis de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé<sup>1</sup> concernant la pertinence d'imposer la viro-inactivation de toutes les unités de plaquettes (uni-donneur et poolées).

Avant toute chose, il est bon de préciser que le terme de technologie de réduction de pathogènes (PRT: *Pathogen Reduction Technology*) devrait être préféré à celui de viro-inactivation. En effet, les méthodes actuellement disponibles ont un spectre d'activité bien plus large que celui d'inactiver les seuls virus: les bactéries et les parasites y sont également sensibles. C'est donc le terme de PRT qui sera choisi pour la suite de l'argumentation.

Les méthodes PRT validées et sûres sont habituellement considérées comme présentant un certain nombre d'avantages pour la sécurisation optimale des composants sanguins (CSH, 2002; Seghatchian & de Sousa, 2006; Bryant & Klein, 2007; Klein et al., 2007; Alter, 2008; Solheim, 2008).

L'objectif du présent avis est d'examiner l'intérêt des méthodes de réduction de pathogènes des concentrés plaquettaires et si cette technologie peut être appliquée à tous les concentrés plaquettaires ou s'il convient de la limiter à certaines indications.

#### 2. CONCLUSION

Le CSS est d'avis, 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 et sûres pour les concentrés plaquettaires constituent des techniques efficaces qui offrent les bénéfices suivants:

- réduction des risques actuels de transmission des agents infectieux, tels que les virus enveloppés, les bactéries (gram positives et gram négatives) et les protozoaires, mais pas les prions;
- réduction des risques de transmission transfusionnelle d'agents émergents, en particulier lorsque ceux-ci ne sont pas encore reconnus ou identifiés et qu'il n'existe donc pas de test pour les dépister;
- réduction du risque de transmission transfusionnelle du virus influenza en cas de pandémie grippale.

<sup>1</sup> Courrier de M. X. De Cuyper, Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (sous réf. XD/TR/WB/07099/15828), du 13/12/07 adressé à M. G. De Backer, Président du CSS.

Le CSS recommande leur implémentation de façon généralisée pour les concentrés plaquettaires, assortie d'une surveillance attentive à long terme par l'hémovigilance.

Les méthodes à utiliser pour la réduction des pathogènes doivent avoir fait leurs preuves en termes de sécurité et d'efficacité thérapeutique.

Autres bénéfices possibles de l'implémentation de la réduction de pathogènes pour les concentrés plaquettaires:

- pas de nécessité de développer de nouveaux tests de dépistage pour des agents émergents ou de localisation géographique limitée en cas de dons plaquettaires;
- suppression de la nécessité de réaliser certains tests utilisés pour valider ou qualifier les dons plaquettaires (dépistage bactérien, sérologie CMV, anticorps anti-malaria);
- suppression de la nécessité d'irradier par les rayons gamma les concentrés plaquettaires.

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées: CHIKV = *Chikungunya virus*; CMV = *cytomegalovirus*; HAV = *hepatitis A virus*; HIV = *human immunodeficiency virus*; HTLV = *human T-cell lymphotropic virus*; PRT = *pathogen reduction technology*; WNV = *West Nile virus*.

#### 3.1. Avantages pour la sécurité transfusionnelle sur le plan infectieux

La mise en place de procédures de sélection médicale et de prélèvement hautement surveillées, et l'introduction de méthodes de dépistage actif d'agents pathogènes ont permis une diminution drastique de l'incidence de transmission de maladies infectieuses par la transfusion. 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 (Stainsby et al., 2006). Les données belges d'hémovigilance de 2006 (AFMPS, 2007) et 2007 n'ont révélé aucun cas de transmission de virus dépistés de façon systématique suite à une transfusion de concentré plaquettaire. Cependant, ces données cliniques, fruits de mesures de protection extrêmement strictes, sont également assorties d'une perte non négligeable de composants sanguins liés à des résultats de laboratoire considérés comme faux positifs. Nonobstant cette constatation, le nombre croissant d'agents pathogènes émergents, potentiellement transmissibles par le sang, dépasse la capacité de mettre en œuvre rapidement de nouveaux tests validés de dépistage. De plus, le risque de contamination bactérienne des concentrés plaquettaires est loin d'être négligeable et mérite une attention toute particulière.

#### Risques bactériens

Les conditions de conservation des concentrés plaquettaires favorisent la prolifération bactérienne, et même si la contamination bactérienne est minime au moment du prélèvement, elle peut se révéler létale après 5 ou 7 jours de conservation (Benjamin, 2008). Diverses mesures ont été mises en place pour réduire la contamination des composants sanguins par des bactéries (Andreu et al., 2008): révision des critères de sélection des donneurs, mesures d'hygiène générale, détournement des premiers millilitres de sang pour prise d'échantillon, amélioration des conditions de préparation, de conservation et de transport, déleucocytation généralisée, information post-don. Un système de dépistage microbiologique appliqué systématiquement pour les concentrés plaquettaires a permis de réduire encore le risque bactérien. C'est ainsi que les données d'hémovigilance française (sans détection microbiologique systématique) ont montré une réduction de l'incidence de contamination bactérienne des concentrés plaquettaires de 43 à 23 par million entre 1994 et 2007. Par contre, le nombre de décès liés à une contamination bactérienne n'a pas diminué de façon drastique (de 6,6 à 4 par million entre 1994 et 2007; Andreu et al., 2008). Les données de l'hémovigilance en Belgique (détection microbiologique systématique ou réduction de pathogènes dans environ 95 % des cas) ont révélé, pour l'année

2006, une réaction transfusionnelle grave suite à une contamination bactérienne du concentré, sur 64.067 concentrés transfusés (AFMPS, 2007). Dans ce cas, le dépistage bactérien est resté négatif. Il est difficile d'évaluer l'impact spécifique de chacune des mesures mentionnées plus haut. Il convient cependant de souligner les limites du système de dépistage bactérien par mise en culture: diverses études ont montré que plus de 50 % des concentrés plaquettaires contaminés par des bactéries échapperaient à cette détection (te Boekhorst et al., 2005; Ramirez-Arcos et al., 2006; Eder et al., 2007; Schrezenmeier et al., 2007; Murphy et al., 2008), pour des raisons diverses (Benjamin, 2008).

Les méthodes de PRT actuellement disponibles permettent de réduire de façon drastique les risques d'infection bactérienne transmise par transfusion tout en maintenant la durée de conservation des concentrés plaquettaires à 7 jours (Ruane et al., 2004; Ontanon et al., 2006).

#### Risques viraux

La réduction de charge virale pour les virus enveloppés est de 4 à 6 log. Les techniques pourraient donc être de moindre efficacité en cas de charge virale élevée. Les tests de validation des dons (p.ex. HIV, HCV, ...) restent donc indispensables, même en cas d'utilisation de PRT. Les virus non enveloppés transmissibles par transfusion ont une sensibilité variable vis-à-vis des méthodes actuelles de PRT (HAV, adenovirus, parvovirus B19, ...).

#### Cytomégalovirus

Les composants sanguins CMV négatifs proviennent de donneurs qui n'ont pas été infectés par le cytomégalovirus. Pour qualifier de tels composants, il est donc nécessaire de réaliser un test sérologique (recherche d'anticorps anti-CMV) au moment du don. La négativité du test ne garantit pas, de façon absolue, l'absence de virus dans le composant (existence d'une « fenêtre sérologique »). La prescription de composants sanguins CMV-négatifs peut être considérée comme justifiée chez certains sujets à risque (fœtus, prématurés, certains greffés) bien que les composants déleucocytés soient considérés comme des substituts acceptables pour éviter la transmission du CMV (CSH, 2007).

L'application d'une méthode de PRT active sur le CMV permet d'éviter le dépistage sérologique de ce virus chez les donneurs de sang et offre une meilleure garantie quant au risque de transmission par transfusion.

#### Agents pathogènes émergents ou non testés

On parle d'infection émergente lorsque l'incidence de celle-ci, chez l'homme, a augmenté durant les deux dernières décades ou menace d'augmenter dans un futur proche. L'émergence peut être due à la dissémination d'un nouvel agent, à la reconnaissance d'une infection présente dans la population mais qui n'avait pas été détectée ou à la reconnaissance de l'étiologie infectieuse d'une maladie (Dodd, 2008).

Divers virus enveloppés et parasites comptent parmi cette catégorie: le virus du Nil Occidental (WNV: West Nile virus), le virus Chikungunya (CHIKV), le virus de la Dengue, le virus de l'herpes 8, les parasites de la malaria, de la babésiose ou de la maladie de Chagas. Si ces agents ne sont pas présents en Belgique, ils peuvent l'être dans le sang de donneurs suite à l'immigration ou à la faveur de voyages de ces donneurs dans des régions endémiques. Une surveillance même active ne peut estimer le risque d'un agent pathogène émergent transmissible par le sang et de tels agents ont été détectés dans le sang des donneurs à un taux croissant depuis l'épidémie du HIV (Alter et al., 2007). De tels risques requièrent donc une approche proactive selon le principe de précaution (Klein et al., 2007).

En plus d'être responsable de morbidité et de mortalité, l'émergence de nouveaux agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine pourrait réduire la confiance du public dans l'approvisionnement en sang.

Les méthodes de PRT actuellement disponibles permettent la réduction de ces agents infectieux (Sawyer et al., 2006; Sawyer et al., 2006b; Cardo et al., 2007; Tonnetti et al., 2007). Une méthode de PRT a d'ailleurs été appliquée systématiquement sur les concentrés plaquettaires lors de l'épidémie de Chikungunya à l'île de la Réunion (Corash et al., 2006). Ceci représente donc une stratégie proactive de lutte contre les agents infectieux émergents.

### Pandémie grippale

Pour se préparer à une pandémie grippale, un plan d'alerte devra être mis en place, visant à optimiser l'adéquation entre les demandes en composants sanguins par les hôpitaux et la fourniture par les établissements de transfusion sanguine. Dans cette situation, et pour éviter la propagation de l'infection, une surveillance très attentive dans les jours qui suivent le don de sang ou d'un composant sanguin, devra être appliquée. Cependant, une « quarantaine » ne pourra être envisagée pour les concentrés plaquettaires étant donné leur courte durée de conservation. Dans cette perspective, l'application, sur les concentrés plaquettaires, d'une méthode de PRT active sur les virus influenza est hautement recommandée.

### Prions

Les prions sont des agents infectieux protéiniques, dépourvus d'acides nucléiques. Étant donné que les techniques de PRT actuellement disponibles pour les concentrés plaquettaires agissent uniquement sur le DNA (Solheim, 2008), elles ne peuvent dès lors pas être efficaces pour inactiver les prions.

Le CSS est d'avis que les méthodes de réduction des pathogènes validées et sûres pour les concentrés plaquettaires constituent des techniques efficaces qui offrent les bénéfices suivants:

- réduction des risques actuels de transmission des agents infectieux, tels que les virus enveloppés, les bactéries (gram positives et gram négatives) et les protozoaires, mais pas les prions;
- réduction des risques de transmission transfusionnelle d'agents émergents, en particulier lorsque ceux-ci ne sont pas encore reconnus ou identifiés et qu'il n'existe donc pas de test pour les dépister;
- réduction du risque de transmission transfusionnelle du virus influenza en cas de pandémie grippale.

### *3.2. Avantages pour la sécurité transfusionnelle sur le plan immunologique*

Bien que l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte consécutive à une transfusion de composants sanguins soit actuellement très faible, cette maladie constitue néanmoins un des risques graves. Elle est liée à la transfusion de globules blancs encore capables de se multiplier. Celle-ci menace particulièrement les patients immunodéprimés ou immunologiquement immatures, les patients traités par analogues des purines ou les personnes transfusées avec du sang provenant d'un donneur génétiquement proche d'eux (transfusion intrafamiliale). La déleucocytation ne permet pas d'éradiquer ce risque: il est nécessaire de soumettre les composants sanguins à une irradiation gamma.

Les données belges d'hémovigilance (AFMPS, 2007) ont révélé qu'en 2006, un patient a reçu erronément un concentré plaquettaire non irradié et dans un deuxième cas, l'erreur a été détectée au lit du malade juste avant la transfusion. En 2007, aucun cas de ce type n'a été rapporté.

Les techniques de PRT actuellement disponibles pour les concentrés plaquettaires reposent sur le principe du *cross-linking* du DNA et de ce fait sont également efficaces pour inactiver les globules blancs (Fast et al., 2006; Schlenke et al., 2006). Ces techniques permettraient donc, si elles sont appliquées, d'éviter l'irradiation gamma des concentrés plaquettaires.

### *3.3. Implications organisationnelles au niveau des établissements de transfusion sanguine*

#### Tests biologiques de validation des dons

En cas d'application systématique d'une méthode de PRT, certains tests de laboratoire utilisés pour valider le composant pourraient être supprimés en cas de dons de plaquettes (dépistage bactérien, sérologie CMV, anticorps anti-malaria).

De plus, d'autres tests non encore utilisés pourraient ne pas devoir être implémentés pour les dons de plaquettes (dépistage HTLV, WNV, Chagas, ...).

### 3.4. Sécurité et efficacité thérapeutique des plaquettes traitées par une méthode PRT

Le CSS estime que toute méthode à utiliser pour la réduction des pathogènes doit avoir fait ses preuves en termes de sécurité et d'efficacité thérapeutique.

### 3.5. Raisonement pour une implémentation généralisée

Les plaquettes unitaires (ou « uni-donneur ») sont prélevées par aphérèse chez un donneur unique au moyen d'un appareil séparateur de cellules. Les plaquettes « poolées » sont obtenues à partir de couches leuco-plaquettaires issues de plusieurs dons de sang et mises en commun pour servir à l'obtention d'un concentré de plaquettes standard.

Si le mode d'obtention diffère entre ces deux composants, leurs indications sont comparables: « La qualité des concentrés plaquettaires provenant de plusieurs donneurs (« pool de plaquettes ») est équivalente à celle des concentrés plaquettaires prélevés chez un donneur unique » (CSH, 2005). La pertinence de l'implémentation généralisée de la PRT doit être examinée sous l'angle des indications.

Les patients qui reçoivent les concentrés plaquettaires sont majoritairement des patients atteints de maladies onco-hématologiques qui sont le plus souvent immunodéprimés et pour qui la PRT pourra donc être très bénéfique.

Une faible proportion de receveurs considérés comme « plus vulnérables » à savoir les fœtus, les prématurés, les nouveaux-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes pourraient également tirer le plus grand bénéfice de la PRT (Klein et al., 2007). Cette dernière population de patients sera cependant suivie avec une attention particulière vu le peu d'études cliniques actuellement à notre disposition.

Le CSS recommande l'implémentation généralisée de cette technologie pour les concentrés plaquettaires, assortie d'une surveillance attentive à long terme par l'hémovigilance.

### 3.6. Limites des méthodes actuelles de réduction des pathogènes

Pour une sécurité transfusionnelle optimale, il serait idéal de pouvoir disposer d'une méthode de PRT pour l'ensemble des composants sanguins (Bryant & Klein, 2007). Il est cependant intéressant d'utiliser la PRT si elle est disponible pour certains d'entre eux (Klein, 2008) bien qu'il n'existe pas de système intégré.

Les méthodes actuelles de réduction des pathogènes pour les concentrés plaquettaires peuvent s'accompagner d'effets indésirables tels qu'une réduction de la survie des plaquettes dans la circulation ou une altération de leur capacité fonctionnelle (Solheim & Seghatchian, 2008). De même, l'introduction de nouveaux dispositifs nécessite une surveillance de leur biocompatibilité (Seghatchian, 2008).

Les études de surveillance clinique concernent généralement un nombre limité de patients, suivis durant une courte période. Il sera donc nécessaire d'appliquer une méthode de surveillance stricte pour détecter les réactions de faible fréquence ou survenant à long terme (analyse régulière des données d'hémovigilance).

Il est clair que l'introduction d'une technologie de réduction de pathogènes n'a aucune influence sur la réduction des autres risques liés à la transfusion (par exemple les erreurs humaines).

#### 4. REFERENCES

- AFMPS. Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Rapport annuel 2006 « Hémovigilance ». Réactions et incidents indésirables graves notifiés par les hôpitaux. AFMPS: Bruxelles; 2007: 13 pages.
- Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev* 2008;22:97-102.
- Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol* 2007;44:32-41.
- Andreu G, Caldani C, Morel P. Reduction of septic transfusion reactions related to bacterial contamination without implementing bacteria detection. *ISBT Series* 2008;3:124-32.
- Benjamin RJ. Bacterial culture of apheresis platelet products and the residual risk of sepsis. *ISBT Series* 2008;3:133-8.
- Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: The definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:719-33.
- Cardo LJ, Salata J, Mendez J, et al. Pathogen inactivation of *Trypanosoma cruzi* in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Transfus Apher Sci* 2007;37:131-7.
- Corash L, Rasonglès P, Isola H, et al. Photochemical pathogen inactivation for preparation of platelet components during an epidemic of Chikungunya virus. *Transfusion* 2006;46(9s):116A.
- CSH. Conseil supérieur d'Hygiène. Avis du CSH sur la sécurisation et l'inactivation des produits sanguins labiles. Avis n° 7662. Bruxelles: Conseil supérieur d'Hygiène; 2002.
- CSH. Conseil supérieur d'Hygiène. Guide d'indications transfusionnelles pour les plaquettes. Avis n° 8068. Bruxelles: Conseil supérieur d'Hygiène; 2005.
- CSH. Conseil supérieur d'Hygiène. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. Avis n° 8167. Bruxelles: Conseil supérieur d'Hygiène; 2007.
- Dodd RY. Emerging transfusion transmitted infections: species barriers and the risks for transfusion medicine. *ISBT Science Series* 2008;3:71-6.
- Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion* 2007;47:1134-42.
- Fast LD, Dileone G, Li J, et al. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion* 2006;46:642-8.
- Klein HG. Pathogen inactivation: an American view. *ISBT Science Series* 2008;3:39-44.
- Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007;47:2338-47.
- Murphy WG, Foley M, Doherty C, et al. Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. *Vox Sang* 2008;95:13-19.
- Ontanon A, Romon I, Hurtado C, et al. Inactivation of high levels of bacteria using the INTERCEPT blood system under routine blood bank procedures. *Vox Sang* 2006;91(s3):180.
- Ramirez-Arcos S, Jenkins C, Dion J, et al. Canadian experience with detection of bacterial contamination in apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:421-9.
- Ruane PH, Edrich R, Gampp D, et al. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion* 2004;44:877-85.
- Sawyer L, Dupuis K, Sampson-Johannes A, et al. Inactivation of Chikungunya virus in plasma and platelets using Helinx Technology as utilized in the INTERCEPT blood system. *Vox Sang* 2006;91(s3):74.
- Sawyer L, Hsu J, Bernard K, et al. Inactivation of emergent blood-borne pathogens in plasma and platelets. *Transfusion* 2006b;46(9s):115A.
- Schlenke P, Lin L, Corash L, Conlan M. Protection against TA-GvDH in blood transfusion: is gamma-irradiation the only answer ? *Bone Marrow Transplant* 2006;37(S1):S89.
- Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Muller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:644-52.

- Seghatchian J. Current opinions on the role of pathogen reduction technology in improving the viral safety of blood and derivatives. *Transfus Apher Sci* 2008;39:49-50.
- Seghatchian J, de Sousa G. Pathogen-reduction systems for blood components: the current position and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006;35:189-96.
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008;39:75-82.
- Solheim BG, Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: An overview of current opinions. *Transfus Apher Sci* 2008;39:51-7.
- Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20:273-82.
- te Boekhorst PA, Beckers EA, Vos MC, et al. Clinical significance of bacteriologic screening in platelet concentrates. *Transfusion* 2005;45:514-9.
- Tonnetti L, Proctor MC, Leiby DA, et al. Evaluation of Navigant's MIRASOL Pathogen Reduction Technology system for reduction of *Babesia microti* in apheresis platelets and plasma. *Transfusion* 2007;47(suppl.):133A.

## 5. 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:

BONTEZ Walter	(sang, tissus et cellules - AFMPS);
DE BACKER Daniel	(soins intensifs - ULB);
DENEYS Véronique*	(transfusion - Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique, UCL);
FERRANT Augustinus*	(hématologie clinique - UCL);
LAMBERMONT Micheline*	(transfusion - ULB; Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique);
MATHYS Esther	(sang et dérivés sanguins, virologie - ISSP);
MUYLLE Ludo*	(sang, tissus et cellules - AFMPS; UA);
THOMAS Isabelle*	(TSE, virologie - ISSP);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hématologie, transfusion - ULB).

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