

## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8700**

### **L'efficacité clinique de la réduction des pathogènes en vue d'une implémentation pour les concentrés plaquettaires**

1 juin 2011

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

Le 5 novembre 2010, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu une demande d'avis de Madame la ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique<sup>1</sup> concernant l'évaluation d'un protocole clinique relatif à la réduction des pathogènes des concentrés plaquettaires. Cette demande a été modifiée le 6 janvier 2011<sup>2</sup> en une évaluation de l'efficacité clinique des méthodes photochimiques, vu l'implémentation systématique de cette technologie pour les concentrés plaquettaires.

L'Arrêté Royal du 28 juin 2009 modifiant l'arrêté royal du 4 avril 1996 relatif au prélèvement, à la préparation, à la conservation et à la délivrance du sang et des dérivés du sang d'origine humaine rend obligatoire, par ses art. 8 et 10, la réduction des pathogènes des concentrés plaquettaires. Le concentré plaquettaire obtenu doit subir un processus de réduction de pathogènes selon une méthode validée et ce au plus tard à partir du 01.07.2011, à la suite d'une modification de l'arrêté royal du 13 juin 2010.

Il est nécessaire de rappeler tout d'abord que le terme de technologie de réduction des pathogènes (PRT: *pathogen reduction technology*) n'a pas nécessairement pour conséquence une inactivation complète mais bien une réduction. C'est donc ce terme qui est utilisé dans l'argumentation reprise ci-dessous.

Dans un précédent avis, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS, 2008) avait déclaré que l'introduction d'une technologie de réduction des pathogènes constituait une technique efficace pour diminuer les risques d'infection liés à la transfusion, en particulier en ce qui concerne les infections bactériennes dues aux conditions de stockage des concentrés plaquettaires. Ces techniques pouvant modifier certaines fonctions des plaquettes, l'efficacité clinique de toute méthode de réduction des pathogènes doit, dès lors, être validée. Le CSS a, en outre, recommandé leur application (CSS, 2008) assortie d'une surveillance attentive à long terme par l'hémovigilance.

L'utilisation de plaquettes réduites en pathogènes a permis de ne pas implémenter la détection bactérienne et d'arrêter l'irradiation ainsi que la sérologie du cytomégalovirus (CMV) pour des

---

<sup>1</sup> Lettre de Mme L. Onkelinx, ministre des Affaires sociales, de la Santé publique (portant référence LO/LB/KVDW/gvg/23346), du 03/11/10, adressée à Monsieur J. Nève, Président du CSS.

<sup>2</sup> Lettre de M. K. Vandewoude, Cabinet des Affaires sociales et de la Santé publique, du 06/01/11, adressée à M. A. Pauwels, Coordinateur du CSS.

concentrés plaquettaires obtenus par aphérèse ou groupement de *buffy coats* (Cazenave, 2007). Les données publiées actuellement suggèrent que la détection bactérienne par les méthodes disponibles puisse créer un faux sentiment de sécurité (CSS, 2008; CSS, 2011b). Le traitement par les rayonnements ionisants endommage les plaquettes (Mohr et al., 2009) et a un impact transitoire sur leur efficacité transfusionnelle (Slichter et al., 2005).

La nouvelle demande d'avis porte sur

- d'une part l'examen des informations les plus récentes et, le cas échéant, l'actualisation d'avis antérieurs concernant l'efficacité clinique de la réduction des pathogènes;
- d'autre part la formulation d'un avis sur l'opportunité d'appliquer l'arrêté royal de juillet 2011 ou de reporter son application pour une durée à déterminer.

Pour répondre à la question, la demande d'avis a été confiée au groupe de travail « Sang et dérivés sanguins », composé d'experts en matière de transfusion sanguine.

## 2. AVIS

Vu les résultats des études cliniques actuellement disponibles, le CSS considère que l'implémentation obligatoire de cette technologie ne doit pas être reportée pour autant que les rapports d'hémovigilance puissent être étudiés de manière approfondie après l'implémentation et pour autant que les avis précédents du CSS soient suivis (durée maximale d'entreposage des plaquettes pathogènes-réduites de 5 jours et dose minimale de plaquettes de  $3.10^{11}$ ). Les avantages de la technologie de réduction des pathogènes des plaquettes l'emportent, selon l'opinion du CSS, sur ses désavantages éventuels. Une méta-analyse récente montre que les inconvénients de deux méthodes de réduction des pathogènes testées cliniquement (MIRASOL et INTERCEPT) ne sont pas différents. Le CSS est d'avis que les études portant sur les deux méthodes de réduction des pathogènes ne sont pas entièrement comparables en raison de différences au niveau des populations de patients, de la méthodologie et des critères d'efficacité. Le CSS est également conscient de ce que l'expérience clinique avec la technologie INTERCEPT est plus vaste qu'avec MIRASOL. C'est pourquoi le CSS propose de laisser le choix d'une des deux méthodes aux centres de transfusion, de suivre attentivement les constatations de l'hémovigilance et de modifier l'avis si de nouvelles données scientifiques étaient publiées.

## 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Abréviations utilisées: ARDS = *acute respiratory distress syndrome*; ALI = *acute lung injury*; CMV = *cytomégalo virus*; CTCAE = *common terminology criteria for adverse events*; DNA = *desoxyribonucleic acid*; CCI = *corrected count increment*; PRT = *pathogen reduction technology*; RNA = *ribonucleic acid*; TRALI = *transfusion related acute lung injury*; UVA = *ultraviolet A light*; UVB = *ultraviolet B light*; UVC = *ultraviolet C light*.

### 3.1 Méthodologie

L'avis découle des évaluations par le CSS des techniques de réduction des pathogènes pour les concentrés plaquettaires. Ces évaluations concernent la potentialité de ces techniques d'atteindre une réduction générale par rapport aux mesures déjà implémentées afin de sécuriser les concentrés plaquettaires et les comparent avec l'efficacité thérapeutique et la sécurité de deux techniques photochimiques.

Pour permettre une actualisation, des données cliniques complémentaires ont été recherchées dans la littérature (situation fin avril 2011). Les références de ces dossiers ont été contrôlées sur les pages en ligne des revues en ce qui concerne les citations et dans la banque de données

PubMed pour les articles apparentés. Des publications complémentaires, dont une méta-analyse, des articles sous presse et des données soumises pour publication ont été recherchés.

L'avis repose sur l'opinion des experts.

### 3.2 Elaboration

En Belgique, l'Arrêté Royal du 1er février 2005 modifiant l'arrêté royal du 4 avril 1996 relatif au prélèvement, à la préparation, à la conservation et à la délivrance du sang et des dérivés du sang d'origine humaine est d'application. En ce qui concerne les concentrés plaquettaires, il stipule en son article 9, 2°: *“Ils peuvent être conservés durant sept jours si la conservation est conjuguée à un système de détection ou de réduction de la contamination bactérienne”*.

Les méthodes de réduction des pathogènes sont généralement considérées comme présentant un certain nombre d'avantages pour la sécurisation optimale des composants sanguins (Klein et al., 2007; Murphy et al., 2008; Solheim, 2008; Solheim et al., 2008; Weibert et al., 2008). C'est pourquoi le CSS a étudié l'avantage de ces méthodes pour les concentrés plaquettaires. Il s'est tout d'abord penché sur la question de savoir si cette technologie peut être appliquée à tous les concentrés plaquettaires ou doit être limitée à certaines indications (CSS, 2008). Il recommandait leur *“application généralisée à tous les concentrés plaquettaires associée à une surveillance attentive à long terme via l'hémovigilance”* et précisait que *“les méthodes à utiliser pour la réduction des pathogènes devaient avoir prouvé leur sécurité et leur efficacité thérapeutique”*. Le CSS a en outre inventorié les différentes méthodes qui accroissent la sécurité transfusionnelle par rapport à la contamination bactérienne des concentrés plaquettaires (CSS, 2011b).

En ce qui concerne le traitement des concentrés plaquettaires par des techniques de réduction des pathogènes, il faut souligner que ces méthodes tombent sous l'application de la législation européenne et nationale sur les dispositifs médicaux. Actuellement, trois techniques bénéficient d'un marquage de conformité permettant la libre circulation dans les états membres européens. Il s'agit de deux techniques photochimiques, l'une à base d'une combinaison de psoralène/UVA (INTERCEPT, Irsch et al., 2011), l'autre à base de riboflavine/UV (MIRASOL, Marschner et al., 2011), et une technique qui n'utilise qu'un traitement par la lumière ultraviolette UVC (THERAFLEX UV, Seltsam et al., 2011). Pour cette dernière, aucune étude clinique de phase III n'a été publiée à ce jour.

Le défi auquel toutes les méthodes PRT doivent faire face est de maintenir la fonction biologique des cellules sanguines traitées lorsque des niveaux adéquats de réduction des pathogènes sont atteints (van der Meer et al., 2010). A notre connaissance, leur effet direct sur l'ARN des plaquettes n'a pas été rapporté; l'importance de la synthèse protéique pour un fonctionnement adéquat des plaquettes n'a en effet été redécouverte que récemment (Schubert & Devine, 2010; Garraud et al., 2011). Il a été démontré que les méthodes photochimiques peuvent endommager l'ADN mitochondrial des plaquettes et le modifier jusqu'à un certain point (Bruchmüller et al., 2005; Bruchmüller et al., 2005b; Janetzko et al., 2007). Diverses modifications importantes du métabolisme ont également été démontrées par Picker et al. (2009) et Sandgren et al. (2010) pour des plaquettes conservées au-delà de 7 jours. D'autre part, Gelderman et al. (2011) ont très récemment constaté un effet nocif de l'exposition des plaquettes aux rayons UVB avec apparition d'une lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion dans un modèle murin.

L'impact éventuel de ces dommages sur l'efficacité clinique de la transfusion de plaquettes traitées par des méthodes photochimiques a été étudié dans plusieurs études cliniques. Les méthodes actuelles de réduction des pathogènes pour les concentrés plaquettaires peuvent en effet s'accompagner d'effets indésirables comme un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes dans la circulation sanguine ou une altération de leur capacité fonctionnelle (Solheim

& Seghatchian, 2008), ainsi qu'une toxicité pour les cellules ou les receveurs à court et moyen terme (Seghatchian & de Sousa, 2006). L'utilisation de nouveaux dispositifs exige également une surveillance de leur biocompatibilité (Seghatchian, 2008).

### **3.2.1. Etudes cliniques des concentrés plaquettaires traités par des techniques photochimiques chez des adultes présentant une thrombopénie induite par la thérapie**

Une première étude européenne auprès de 52 patients thrombopéniques transfusés avec des concentrés plaquettaires provenant de donneurs multiples et traités par INTERCEPT a démontré des *corrected count increments* (CCI) plus bas après 1 ou 24 heure(s) par rapport aux plaquettes conservées dans le plasma ou une solution additive (van Rhenen et al., 2000). Au cours de cette étude utilisant des concentrés plaquettaires conservés jusqu'à 5 jours et non irradiés aux rayons gamma (25 Gy), la prévention des saignements et le nombre de réactions transfusionnelles immédiates étaient comparables. A quantité totale égale de plaquettes transfusées (van Rhenen et al., 2003), aucune différence significative n'a été démontrée au niveau des CCI. Le nombre de transfusions dans le groupe de patients transfusés avec des plaquettes traitées par INTERCEPT a présenté une augmentation d'environ 35 % par rapport au groupe contrôle. Les patients de cette étude ont été transfusés à partir d'un seuil de 20.000 plaquettes par  $\mu\text{L}$ . Il faut toutefois souligner que deux liquides de conservation différents ont été utilisés dans le groupe contrôle ce qui influence la valeur des comparaisons.

Selon une grande étude américaine auprès de 318 patients thrombopéniques, le CCI était significativement plus bas une heure après la transfusion et le nombre de transfusions dans le groupe transfusé avec des plaquettes traitées par INTERCEPT était plus élevé de 33 % par rapport au groupe contrôle (McCullough et al., 2004). L'intervalle entre deux transfusions devait être raccourci dans le groupe transfusé avec des plaquettes traitées par INTERCEPT. Par ailleurs, on a constaté un nombre plus élevé de patients réfractaires à l'administration de plaquettes ainsi qu'un usage accru de concentrés érythrocytaires. Snyder et al. (2005) fournissent des données détaillées au sujet des épisodes de saignements compilés selon le classement CTCAE: la plupart des saignements étaient de grade 1 et non significativement différents entre le groupe de patients et le groupe contrôle; par contre, le nombre de saignements de grade 2 ou plus montre une différence significative par rapport au groupe contrôle (43 % versus 35 %). Une analyse de sous-ensembles de résultats de cette étude randomisée en double aveugle (Murphy et al., 2006) a toutefois identifié la quantité totale de plaquettes dans le concentré comme élément déterminant, avec une valeur seuil égale à  $3.10^{11}$  plaquettes. Le CCI à une heure et l'intervalle entre deux transfusions restaient faibles dans le groupe transfusé avec des plaquettes traitées par INTERCEPT laissant suspecter une altération plaquettaire durant le processus de PRT. Dans cette étude (McCullough et al., 2004), les concentrés plaquettaires administrés contenaient moins de  $3.10^{11}$  plaquettes dans 20 % des concentrés traités et dans 12 % des contrôles. Murphy et al. (2006) constatent une augmentation significative en ce qui concerne les saignements cliniquement significatifs de grade 3 ou 4 entre les patients ayant reçu des doses de plaquettes inférieures à  $3.10^{11}$  par rapport à ceux ayant reçu des doses égales ou supérieures à  $3.10^{11}$  plaquettes. Cette augmentation concerne également les saignements de grade 2, le nombre moyen de jours avec saignement de grade 2, la durée du support transfusionnel et le nombre d'administrations de concentrés plaquettaires et érythrocytaires. Néanmoins, les observations auprès de patients ayant reçu des doses inférieures à  $3.10^{11}$  plaquettes étaient indépendantes du fait que les plaquettes administrées avaient ou non subi une réduction des pathogènes. A quantité totale égale de plaquettes transfusées, aucune différence n'a été constatée dans le nombre de transfusions de concentrés plaquettaires et érythrocytaires, la durée du support transfusionnel et la prévention des saignements entre le groupe de patients transfusés avec des plaquettes traitées par INTERCEPT et le groupe contrôle.

McCullough et al. (2004) n'ont pas constaté d'ARDS lors des rares réactions graves indésirables chez les 327 patients du groupe contrôle mais bien chez 5 des 318 patients du groupe d'étude. Une analyse aveugle des résultats de l'étude concernant le nombre de lésions pulmonaires (ALI et ARDS) a, à nouveau, été effectuée et n'a pas pu confirmer les observations antérieures. Un commentaire détaillé de Corash et al. (2011) montrait que l'intervalle entre la première administration de plaquettes et la mise en place d'une ventilation mécanique était significativement plus long pour les patients ayant reçu des plaquettes traitées par INTERCEPT pour la réduction des pathogènes par rapport aux patients ayant reçu des concentrés plaquettaires non traités.

Une première étude préliminaire (22 patients) avec un dispositif médical optimisé a confirmé les CCI plus bas (Janetzko et al., 2005). Lors de l'administration prophylactique de plaquettes traitées par INTERCEPT, aucune différence n'a toutefois été constatée dans la survenance de saignements chez les patients thrombopéniques ; les patients ont été transfusés à partir d'un seuil de 20.000 plaquettes par  $\mu\text{L}$ .

Slichter et al. (2006) ont également confirmé des CCI plus bas chez les patients thrombopéniques transfusés avec plus de  $6.10^{11}$  plaquettes traitées par INTERCEPT. Dans cette étude portant sur un petit nombre de patients, aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de patients au niveau des temps de saignements. Les concentrés plaquettaires transfusés aux patients de cette étude étaient aussi bien traités que non traités.

Dans une étude sur 10 patients leucémiques, Apelseth et al. (2010b) ont constaté que la dose et la qualité des plaquettes traitées par INTERCEPT sont importantes pour une réponse transfusionnelle optimale immédiate mais que la durée de l'impact de l'administration est principalement influencée par des variables au niveau des patients.

Dans la littérature scientifique, relativement peu de données sont disponibles actuellement au sujet du traitement par MIRASOL. Une étude clinique de phase III dans plusieurs centres concernant la prévention de manifestations hémorragiques chez des patients thrombocytopéniques (Navigant Biotechnologies, 2009) est terminée depuis décembre 2007 et le rapport final vient d'être rendu disponible (The Mirasol Evaluation Study Group, 2010). Ambruso et al. (2008), De Cock et al. (2008), Goodrich et al. (2008) et Goodrich (2009) ont publié les résultats des analyses préliminaires de 44 à 48 patients de cette étude. Selon les résultats chez finalement 56 patients thrombopéniques (The Mirasol Evaluation Study Group, 2010) le CCI après une heure et le délai avant la transfusion suivante sont bas. Goodrich (2009) publie un CCI significativement plus bas de 24 % une heure après la transfusion. Les CCI 24 heures après la transfusion montrent également une diminution de 13 %. La différence a pu être reliée au nombre d'administrations: à partir de la troisième transfusion, les valeurs de CCI correspondent à celles du groupe contrôle. The Mirasol Evaluation Study Group (2010) montre que 71,3 % des concentrés plaquettaires traités entraînent un CCI après 1 heure supérieur à  $7.500/\mu\text{L}$  par rapport à 84,1 % dans le groupe contrôle. L'intervalle entre deux transfusions devait être réduit dans le groupe ayant reçu plus de 1 jusqu'à 8 transfusions de concentrés plaquettaires traités par MIRASOL. The Mirasol Evaluation Study Group (2010) n'a pas décelé de différence dans le nombre moyen de jours entre transfusions. Le nombre total de transfusions dans le groupe ayant reçu des plaquettes traitées, le nombre de patients réfractaires à l'administration de plaquettes et l'utilisation de concentrés érythrocytaires n'ont, d'autre part, pas montré de différence par rapport au groupe contrôle. L'administration prophylactique de plaquettes traitées a pu prévenir des saignements chez des patients thrombopéniques (en présence de facteurs de risque de saignements: seuil de 20.000 plaquettes par  $\mu\text{L}$ ). Aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe transfusé avec des plaquettes traitées par MIRASOL et le groupe contrôle en ce qui concerne le nombre et la gravité des épisodes hémorragiques (classification CTCAE) ni pour ce qui est des réactions transfusionnelles graves. Les concentrés plaquettaires administrés

contenaient plus de  $3.10^{11}$  plaquettes; la dose moyenne de  $5,2.10^{11}$  plaquettes est cependant nettement supérieure par rapport à d'autres études.

### 3.2.2. Etudes cliniques concernant l'efficacité des plaquettes traitées conservées au-delà de 5 jours après le prélèvement

Une étude pilote a examiné des plaquettes récoltées via *buffy coat* et conservées jusqu'à 7 jours après le prélèvement (Simonsen et al., 2006) et a fourni des résultats acceptables concernant l'efficacité clinique. Dans cette étude, les patients ont reçu une transfusion de concentrés plaquettaires tant traités que non traités.

Deux études préliminaires ont examiné l'impact de la méthode sur les plaquettes obtenues par aphérèse et conservées jusqu'à 7 jours après le prélèvement (Defoin et al., 2007; Osselaer et al., 2008b). Elles montrent des résultats comparables aux plaquettes conservées durant maximum 5 jours. Lors de nouvelles comparaisons des données de l'étude de Osselaer et al., le CCI moyen des plaquettes délivrées à partir de 5 jours après le prélèvement a été considéré comme comparable au CCI des plaquettes conservées jusqu'à 5 jours (Lin et al., 2009). Dans cette étude, les patients ont reçu des concentrés plaquettaires conservés aussi bien jusqu'à 5 que jusqu'à 7 jours.

Apelseth et al. (2010) ont constaté que la dose et la qualité des concentrés plaquettaires étaient importantes pour une réponse transfusionnelle optimale immédiate mais également que la durée de l'effet d'une transfusion de plaquettes était principalement corrélée à des variables propres au patient. Cette évaluation a également permis de constater que les concentrés plaquettaires traités aux rayons gamma ou ayant subi une réduction des pathogènes et délivrés à partir de 5 jours donnaient de moins bons résultats que les concentrés conservés moins longtemps.

Entre-temps cependant, le recrutement pour une étude indépendante (HOVON, 2006) portant sur des plaquettes récoltées via *buffy coat*, déleucocytées et conservées jusqu'à 7 jours dans une solution additive, a été interrompu dans le bras d'études INTERCEPT. Cette décision fait suite aux résultats partiels d'une analyse intermédiaire des 67 premiers patients en raison de la constatation de valeurs de CCI trop basses après 1 et 24 heure(s) dans plus de 20 % des transfusions ainsi que des problèmes de saignements plus nombreux (Kerkhoffs et al., 2009). L'analyse détaillée des résultats de cette étude (Kerkhoffs et al., 2010) tient compte des effets connus, en particulier la durée de conservation des concentrés plaquettaires et la quantité totale de plaquettes administrées qui ont été soigneusement évaluées. Durant cette étude clinique randomisée, des concentrés plaquettaires conservés jusqu'à 6 ou 7 jours ont été administrés à 26 % des 85 patients du groupe transfusé avec des plaquettes traitées par INTERCEPT et à 21 % des patients du groupe contrôle. L'étude HOVON a recruté des patients sur base des conditions de sélection les moins strictes par rapport à d'autres études. Outre des valeurs de CCI plus basses, Kerkhoffs et al. (2010) ont constaté de manière étonnante que les patients recevant des plaquettes ayant subi une réduction des pathogènes présentaient un risque trois fois plus élevé de saignements de grade 2 ou supérieur CTCAE (15,3 % *versus* 4,3 %). Ils ont constaté également que le nombre de transfusions dans le groupe de patients recevant des plaquettes traitées par INTERCEPT affichait une augmentation d'environ 35 % par rapport au groupe contrôle. Conformément aux autres études, la majorité des saignements étaient de faible gravité (grade 1). Il est cependant surprenant que le nombre de saignements dans ce groupe non sélectionné de patients transfusés à titre prophylactique est 2 à 4 fois plus bas que dans d'autres études portant sur le même type de patients. Kerkhoffs et al. (2010) n'ont enfin constaté aucune différence dans le nombre de transfusions nécessaires de concentrés érythrocytaires entre les groupes de patients. En raison du schéma de l'étude (non en double aveugle), le nombre de transgressions du protocole s'est élevé jusqu'à > 25 % de toutes les administrations. Par rapport à l'usage en routine, il faut encore tenir compte de ce que Kerkhoffs et al. (2010) ont également irradié au moyen de rayons gamma (25 Gy) une certaine quantité de concentrés plaquettaires

pathogènes-réduits ce qui, en fait, n'était plus nécessaire et a provoqué un dommage inutile des plaquettes (Mohr et al., 2009).

L'efficacité clinique des plaquettes traitées par INTERCEPT et conservées durant plus de 5 jours après le prélèvement a récemment été confirmée par une étude randomisée en double aveugle sur des plaquettes déleucocytées récoltées via *buffy coat* (Lozano et al., 2010; Lozano et al., 2011). Les valeurs moyennes de CCI après 1 heure étaient de 8.163/ $\mu$ L dans le groupe d'étude de 101 patients par rapport à 9.383/ $\mu$ L dans le groupe contrôle de 98 patients. Aucune différence n'a été constatée dans le nombre de saignements, de transfusions nécessaires de concentrés érythrocytaires et l'intervalle entre transfusions dans les groupes de patients. Dans cette étude, les patients ont reçu une transfusion de concentrés plaquettaires conservés aussi bien durant 5 que durant 7 jours.

### **3.2.3. Utilisation clinique des concentrés plaquettaires traités par des techniques photochimiques chez d'autres patients**

Il faut souligner que les études cliniques portent surtout sur l'administration de plaquettes afin de prévenir les saignements, donc de transfusions prophylactiques. Ceci découle de la nécessité de réaliser tout d'abord des études cliniques randomisées dans des groupes de patients homogènes les plus représentatifs des groupes cibles pour les traitements étudiés. Il existe donc un manque de données concernant l'administration de plaquettes ayant subi une réduction des pathogènes à des femmes enceintes et peu de données sont disponibles concernant les résultats de l'administration à des patients présentant des saignements actifs, atteints de splénomégalie ou d'un autre état réfractaire à la transfusion de plaquettes. Ce type de patients ne représente qu'une partie limitée du nombre de patients étudiés dans les études cliniques randomisées publiées.

A notre connaissance, pratiquement aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité clinique et l'hémovigilance après transfusion de plaquettes traitées par MIRASOL chez les femmes enceintes, *in utero*, en néonatalogie et en pédiatrie (Yáñez et al., 2009; Cardoso et al., 2010; Stanojković et al., 2010; Marschner & Goodrich, 2011).

Au sujet de l'efficacité clinique et de l'hémovigilance après transfusion de concentrés plaquettaires traités par INTERCEPT, il n'existe que quelques données anecdotiques non publiées portant sur la transfusion chez des femmes enceintes. A notre connaissance, aucune donnée n'est disponible au sujet de l'efficacité clinique et l'hémovigilance ni *in utero* ni en néonatalogie (Irsch & Lin, 2011). Trois équipes ont rapporté quelques résultats préliminaires d'efficacité clinique et d'hémovigilance après transfusion de plaquettes traitées par INTERCEPT en pédiatrie (Benoit et al., 2004; Van Haute et al., 2006; Cazenave, 2008; Witt et al., 2008). Par ailleurs, Rasonglès et al. (2009) ont montré une faible incidence de réactions transfusionnelles aiguës modérées chez des bébés (51 patients) et aucune réaction chez des enfants (41 patients).

Des plaquettes traitées par INTERCEPT sont utilisées dans certains centres depuis plus de trois à cinq ans en routine chez des patients non sélectionnés. Deux études européennes portant respectivement sur 651 et 1.400 patients transfusés avec 5.106 et 7.437 concentrés plaquettaires (Osselaer et al., 2008a; Osselaer et al., 2008c) ont montré que le nombre de réactions transfusionnelles attribuables à la transfusion de plaquettes traitées par INTERCEPT n'atteignait pas 1 %. Ces réactions concernaient dans les deux cas moins de 5 % des receveurs. La majorité des réactions étaient de sévérité mineure (grade 1) et les manifestations les plus fréquentes étaient les suivantes: frissons, hyperthermie, urticaire, dyspnée, nausées et vomissements. L'exposition répétée aux plaquettes n'a, en outre, pas entraîné d'augmentation du risque de développer des effets secondaires. Aucun cas de TRALI ni de décès n'était à déplorer. Selon l'évaluation ultérieure par Osselaer et al. (2009), les besoins transfusionnels en plaquettes n'ont pas été influencés par le traitement au psoralène/UVA. L'utilisation universelle dans un autre

centre a abouti à des résultats similaires après transfusion d'environ 75.000 concentrés plaquettaires traités par INTERCEPT (Cazenave et al., 2008; Cazenave et al., 2010; Cazenave, 2011; Cazenave et al., 2011).

### 3.2.4. Discussion

Les méthodes de réduction des pathogènes sont considérées comme très valables afin de contrer et de diminuer le risque de transmission d'un grand nombre d'agents pathogènes (CSS, 2008; Segatchian, 2008; Klein & Bryant, 2009; AuBuchon, 2010; AuBuchon, 2011; Cazenave, 2011; CSS, 2011b). La question concernant l'utilité de la PRT porte sur le fait de savoir si les plaquettes traitées sont ou non à même de transmettre moins de maladies et de diminuer d'autres complications par rapport à des plaquettes non traitées et pas tellement sur celui de savoir si la méthode permet d'exclure totalement la transmission de maladies (Cazenave, 2007; Goodrich et al., 2010). Les méthodes actuelles de PRT réduisent outre les bactéries, les virus, les moisissures et les parasites également les agents pathogènes intracellulaires et les leucocytes, ce qui entraîne des avantages supplémentaires au niveau sécurité, comparables à la déleucocytation et à l'irradiation des concentrés plaquettaires (Stramer et al., 2009; Cazenave, 2011). La contamination bactérienne et les réactions transfusionnelles sont fréquentes en cas de transfusion allogénique de concentrés plaquettaires (CSS, 2008; CSS, 2011; CSS, 2011b). La large capacité de réduction de la PRT et en particulier la capacité de limiter la transmission d'agents pathogènes apparentés non encore identifiés comme important à ce jour n'est garantie par aucune autre approche.

Etant donné que de nombreuses techniques de traitement des plaquettes pour transfusion allogénique affectent certaines fonctions des plaquettes et/ou peuvent diminuer leur récupération dans le sang (Kerkhoffs et al., 2006; Diedrich et al., 2009; Apelseth et al., 2010; van der Meer et al., 2010), l'efficacité clinique des concentrés plaquettaires pathogènes-réduits a été évaluée dans de nombreuses études cliniques (FDA/CBER, 2009; AuBuchon, 2010; Hervig et al., 2010; Cazenave, 2011; EDQM, 2011; Irsch & Lin, 2011; Marschner et al., 2011; Vamvakas, 2011). Finalement, le procédé PRT peut entraîner une perte du nombre total de plaquettes d'environ 10 % (Cazenave, 2007), environ 24 % (Dobonici, 2007) jusqu'à 20 voire 65 % après 6 jours (Heiden & Seitz, 2010). Dans certaines études cliniques ou pour un usage en routine, on rassemble des lors généralement plus de matériel de départ (Osselaer et al., 2009; The Mirasol Clinical Evaluation Study Group, 2010; Cazenave, 2011).

Selon des études cliniques randomisées en double aveugle réalisées par van Rhenen et al. (2003) et McCullough et al. (2004), les doses moyennes de plaquettes administrées étaient respectivement de  $3,9 \cdot 10^{11}$  et  $3,7 \cdot 10^{11}$  plaquettes dans les groupes de patients et  $4,3 \cdot 10^{11}$  et  $4 \cdot 10^{11}$  dans les groupes contrôles avec une marge comprise entre 2 et plus de  $6 \cdot 10^{11}$  plaquettes. Dans l'étude la plus grande (McCullough et al., 2004), les concentrés plaquettaires contenaient moins de  $3 \cdot 10^{11}$  plaquettes dans 20 % des concentrés traités et dans 12 % des contrôles. Une augmentation nettement significative a été constatée (Murphy et al., 2006) en ce qui concerne les saignements de grade 3 ou 4 entre les patients recevant des doses inférieures à  $3 \cdot 10^{11}$  plaquettes par rapport aux patients recevant des doses de  $3 \cdot 10^{11}$  ou plus de plaquettes. Cette augmentation concerne également les saignements de grade 2, le nombre moyen de jours de saignements de grade 2, la durée du support transfusionnel et le nombre d'administrations de concentrés plaquettaires et érythrocytaires. Cependant, les observations chez des patients recevant des doses inférieures à  $3 \cdot 10^{11}$  plaquettes sont indépendantes du fait que les plaquettes administrées avaient ou non subi une réduction des pathogènes. Une récente étude clinique randomisée, l'étude SToP, qui comparait l'administration prophylactique de faibles doses ( $< 3 \cdot 10^{11}$  plaquettes) à l'administration de doses supérieures à  $3 \cdot 10^{11}$  plaquettes à des patients atteints de thrombocytopenie induite par la chimiothérapie a été interrompue prématurément en raison d'une différence au niveau des saignements de grade 4 (Heddle et al., 2009). Ceci indique



également qu'une dose de minimum  $3.10^{11}$  plaquettes est indiquée si elle est destinée à des adultes.

Malgré ces constatations, Kerkhoffs et al. (2010) ne signalent aucun effet négatif de la dose sur leur groupe de patients. Ils font référence à la récente étude PLADO de Slichter et al. (2010) qui a démontré qu'en cas de transfusions prophylactiques, une dose comprise entre  $1,1.10^{11}$  et  $4,4.10^{11}$  plaquettes/m<sup>2</sup> de surface corporelle n'entraînait pas d'augmentation des besoins transfusionnels de plaquettes non traitées. Des besoins transfusionnels généralement plus bas peuvent constituer la raison pour laquelle aucune consommation accrue de plaquettes et/ou d'érythrocytes n'a été constatée après l'implémentation universelle de la PRT (Osselaer et al., 2009; Cazenave et al., 2008). Bien que les plaquettes traitées semblent être endommagées dans l'analyse de Kerkhoffs et al. (2010), le nombre de transfusions nécessaires de concentrés érythrocytaires ne présente aucune différence. Le grand nombre de transgressions du protocole (jusqu'à > 25 % de toutes les administrations) a été mis en avant comme l'une des principales critiques de l'étude HOVON (AuBuchon, 2010; Corash, 2011; Corash & Sherman, 2011; Irsch & Lin, 2011; Kerkhoffs et al., 2011; Lozano et al., 2011; Vamvakas, 2011b) mais cela rapprocherait finalement les groupes d'étude (Vamvakas, 2011). Il faudrait également vérifier si le schéma d'étude (non en double aveugle) peut ou non expliquer la fréquence inhabituellement basse de saignements chez ces patients thrombopéniques.

Avant la fin des années nonante, des critères de substitution ont été analysés dans des études cliniques relatives à la transfusion de plaquettes mais, au cours des dix dernières années, des critères d'efficacité cliniquement plus pertinents ont été choisis et les saignements sont classés selon la classification de l'OMS (Eriksson et al., 1996; Heddle et al., 2009; Buhrkuhl, 2010; Diederich et al., 2010; Heim et al., 2010; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). Une revue systématique des études cliniques relatives aux transfusions de plaquettes (Heddle et al., 2008) a toutefois dû constater qu'il existe une très grande variabilité dans l'élaboration et l'évaluation des résultats. Une analyse critique plus large par Delaney et al. (2010) a abouti à une *checklist* pour les études cliniques devant permettre d'utiliser les études futures dans le cadre d'une médecine *evidence-based*. Des directives adaptées pour les études cliniques sont actuellement en cours d'élaboration (Blajchman et al., 2010; Stanworth et al., 2010).

Le CSS souligne que peu d'études cliniques ont évalué l'utilisation de plaquettes non traitées; ceci rend problématique une comparaison avec l'évaluation des résultats obtenus lors de l'utilisation en routine de nouveaux produits plaquettaires (EDQM, 2011). En outre, les paramètres à utiliser en matière de saignements sont actuellement dans une phase de réévaluation (FDA/CBER, 2009; Heddle et al., 2009; Buhrkuhl, 2010; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). En règle générale, les saignements de grade 1 sont considérés comme non pertinents sur le plan clinique mais la discussion se poursuit quant à la pertinence clinique des saignements de grade 2, dans quelles circonstances les saignements de plusieurs grades peuvent être regroupés, si les temps de saignements doivent être préférés et si des épisodes répétés de saignements donnent une meilleure vue, etc. (Apelseth et al., 2010b; Buhrkuhl, 2010; Slichter et al., 2010; Drozd-Sokolowska & Wiktor-Jedrzejczak, 2011; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). Des études cliniques concernant l'efficacité des plaquettes sont difficiles à réaliser et les études les mieux programmées peuvent contenir des différences de design qui empêchent une mise en commun avec d'autres études (Cid & Lozano, 2010).

Compte tenu des remarques ci-dessus, les résultats de la méta-analyse de Vamvakas (2011) peuvent donner une meilleure vue sur la capacité hémostatique des concentrés plaquettaires pathogènes-réduits. Cette méta-analyse conclut que les résultats de Kerkhoffs et al. (2010) ne sont pas inconsistants par rapport à la littérature antérieure, même si les résultats de deux méthodes photochimiques de PRT ont été mis en commun. Une évaluation des quatre études INTERCEPT randomisées les plus pertinentes (à savoir van Rhenen et al., 2003; Snyder et al., 2005; Janetzko et al., 2005; Kerkhoffs et al., 2010) donne une différence marginale au niveau de

tous les problèmes de saignements. En comparaison avec les études INTERCEPT, la seule étude MIRASOL randomisée (The Mirasol Clinical Evaluation Study Group, 2010) a recruté des patients sur base d'une sélection plus stricte et les plaquettes administrées étaient plus nombreuses et plus fraîches ( $> 5.10^{11}$  plaquettes  $< 3$  jours *versus*  $< 4.10^{11}$  plaquettes  $> 3$  dans les études INTERCEPT). L'étude MIRASOL présentait également une autre surprise: le nombre de transgressions du protocole était beaucoup plus élevé dans le groupe contrôle avec pour conséquence moins de différences par rapport au groupe d'étude. Le CSS souligne que, dans l'étude HOVON, les plaquettes ont été préparées et traitées par 4 centres (HOVON, 2006) ce qui peut entraîner de subtiles différences de qualité durant le traitement (Heiden & Seitz, 2010; EDQM, 2011). Comme mentionné plus haut, le nombre de saignements dans l'étude HOVON (Kerkhoffs et al., 2010) est beaucoup plus bas que celui constaté dans plusieurs autres études portant sur des plaquettes traitées par INTERCEPT. Des saignements beaucoup moins nombreux ont donc été rapportés dans le groupe contrôle par rapport à ce qui était attendu.

En ce qui concerne les considérations statistiques, on souligne de plus en plus souvent (EDQM, 2011) que les valeurs seuils pour la non infériorité diffèrent fortement entre les études cliniques: de 12,5 % chez McCullough et al. (2004) à 30 % chez Lozano et al. (2011). D'une part on argumente que des valeurs seuils de 20 % ou moins ont été fixées de manière trop stricte par rapport à l'infériorité déjà connue *in vivo* des concentrés plaquettaires traités. D'autre part, dans des études présentant de nombreuses transgressions du protocole ou un schéma *crossover*, les effets à attribuer à des concentrés plaquettaires traités par PRT ne pourront être correctement mesurés.

Il est nécessaire de rappeler que les patients réfractaires à la transfusion de plaquettes présentent un rendement faible lors d'une transfusion de plaquettes parce qu'ils sont généralement réfractaires aux plaquettes et non en raison du traitement de celles-ci. Des études randomisées sur des plaquettes ayant subi une réduction des pathogènes chez des femmes enceintes ne sont pas possibles. Les premières données concernant l'efficacité et la sécurité des plaquettes ayant subi une réduction des pathogènes chez d'autres patients que les patients thrombopéniques adultes ont été collectées durant l'utilisation universelle de 135.000 concentrés plaquettaires traités par INTERCEPT (Osselaer et al., 2009; Cazenave, 2011; AFMPS, 2011; EDQM, 2011; L. Muylle, *comm. pers.* mars 2011). Il faut toutefois souligner que les comparaisons de Osselaer et al. (2009) et Cazenave (2011) utilisent deux liquides de conservation différents dans le groupe contrôle, ce qui influence la valeur de ces comparaisons. En Belgique, un hôpital a rapporté 8 cas de saignements persistants en 2009, dont deux dans lesquels les patients sont décédés d'une hémorragie cérébrale, et ce malgré l'administration de concentrés plaquettaires (AFMPS, 2011). Les cliniciens se sont interrogés sur l'existence d'un lien éventuel avec le traitement par PRT. Lorsqu'ils furent administrés, la plupart de ces concentrés plaquettaires avaient été conservés pendant 5-7 jours après leur prélèvement. Conformément à un avis précédent du CSS, la durée de conservation des concentrés plaquettaires traités avait été limitée à 5 jours et des dispositions avaient été prises pour qu'ils contiennent au minimum  $3.10^{11}$  plaquettes. La controverse en cours concernant un risque potentiel accru de complications pulmonaires (FDA/CBER, 2009; AuBuchon, 2010; Corash et al., 2011; EDQM, 2011; Gelderman et al., 2011) recommande aussi fortement une hémovigilance accrue dans ces populations de patients. Par conséquent, l'administration de plaquettes ayant subi une réduction des pathogènes à ce type de patients doit être bien documentée. Des résultats inattendus doivent, dans le cadre de l'hémovigilance, être signalés. Le CSS a donc élaboré des recommandations spécifiques notamment concernant les complications pulmonaires (CSS, 2011) pour un meilleur diagnostic d'une lésion pulmonaire post-transfusionnelle aiguë suspecte (TRALI).

## 4. CONCLUSIONS

En Belgique, les concentrés plaquettaires pathogènes-réduits sont autorisés par Arrêté Royal depuis février 2005. On a estimé, à ce moment, que les méthodes PRT validées offraient un certain nombre d'avantages pour la sécurisation optimale des composés sanguins et le CSS a également estimé utile d'appliquer cette technologie aux concentrés plaquettaires simultanément à une surveillance attentive à long terme via l'hémovigilance (CSS, 2008).

En juin 2009, la réduction des pathogènes des concentrés plaquettaires a été imposée par Arrêté Royal mais en 2010 le CSS a conseillé un report de cette obligation jusqu'en juillet 2011 vu les résultats des études cliniques disponibles à ce moment. Le CSS a recommandé, dans ses précédents avis, que les concentrés plaquettaires pathogènes-réduits et destinés à un patient adulte, devaient contenir un minimum de  $3.10^{11}$  plaquettes et ne pouvaient être conservés que durant 5 jours après le prélèvement (AFMPS, 2011; EDQM, 2011).

Vu la grande variabilité des paramètres de production, un contrôle valable du procédé réalisé est indispensable. Le CSS est toutefois d'avis que la prudence nécessaire s'impose lors de l'utilisation de certaines techniques photo(chimiques) vu le faible nombre de patients transfusés jusqu'à présent avec des concentrés plaquettaires traités.

L'impact de l'efficacité transfusionnelle moindre des concentrés plaquettaires pathogènes-réduits sur les besoins transfusionnels nécessite une poursuite de la surveillance.

Le CSS a, à plusieurs reprises, recommandé d'étudier toutes les données de l'hémovigilance de manière approfondie et est d'avis que l'application d'une surveillance attentive à grande échelle pour tous les groupes de patients est indispensable. Le CSS recommande en outre de mettre en place des études afin de détecter les effets – y compris à long terme – de l'administration de plaquettes préparées, en particulier chez les femmes enceintes, les jeunes enfants et les patients présentant des saignements graves, un état réfractaire ou une splénomégalie.

Position minoritaire: A. FERRANT considère que l'implémentation *obligatoire* de cette technologie doit être reportée parce que des études complémentaires sont nécessaires chez des patients non-sélectionnés, parce que le choix du meilleur traitement doit rester garanti et parce qu'il faut réaliser une analyse coût-bénéfice détaillée.

## 5. REFERENCES

- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Rapport annuel d'hémovigilance 2009. Bruxelles: AFMPS; 2011.
- Ambruso D, Marschner S, Thurman G, Goodrich R. Transfusion of MIRASOL<sup>®</sup> treated platelets does not result in antibody formation to neoantigens [abstract]. Transfusion 2008;48(Suppl 2):166A.
- Apelseth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. Transfusion 2010;50:766-75.
- Apelseth TØ, Hervig T, Bruserud Ø. Platelet transfusion in acute leukemia patients with severe chemotherapy-induced thrombocytopenia: the possible importance of hemoglobine levels and red blood cell transfusions for evaluation of clinical effects of transfusion. Transfusion 2010b;50:2505-06.
- AuBuchon JP. Current status of pathogen inactivation methods. ISBT Science Series 2010;5:125-33.
- AuBuchon JP. Breathing easy with pathogen inactivation. Blood 2011;117:749-51.
- AuBuchon JP. Update on the status of pathogen inactivation methods. ISBT Science Series 2011b;6:181-8.

- Benoit Y, Van Haute I, Vandecruys E, De Moerloose B, Van Lancker S, Mattheeus K, et al. Safety and Efficacy of Pathogen-inactivated Platelets Transfused in Routine Use to Pediatric Patients: An interim report [abstract]. *Blood* 2004;104(11):989a.
- Blajchman MA, Glynn SA, Josephson CD, Kleinman SH; State-of-the Science Symposium Transfusion Medicine Committee. Clinical trial opportunities in Transfusion Medicine: proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute State-of-the-Science Symposium. *Transfus Med Rev* 2010;24:259-85.
- Bruchmüller I, Janetzko K, Bugert P, Mayaudon V, Corash L, Lin L, et al. Polymerase chain reaction inhibition assay documenting the amotosalen-based photochemical pathogen inactivation process of platelet concentrates. *Transfusion* 2005;45:1464-72.
- Bruchmüller I, Lösel R, Bugert P, Corash L, Lin L, Klüter H, et al. Effect of the psoralen-based photochemical pathogen inactivation on mitochondrial DNA in platelets. *Platelets* 2005b;16:441-5.
- Buhrkuhl DC. An update on platelet transfusion in hematooncology supportive care. *Transfusion* 2010;50:2266-76.
- Cardoso M, Piotrowski D, Przybylska-Baluta Z, Lelenc M, Uszynska A. Transfusion experience with platelet concentrates treated with the Mirasol PRT System in the regional BTS Warsaw [abstract]. *Transfusion* 2010;50(Suppl 1):67A.
- Cazenave JP. Les bactéries: je dépiste ou j'inactive ? *Transfusion Clinique et Biologique* 2007;14:81-5.
- Cazenave JP. Inactivation photochimique des pathogènes des plaquettes et du plasma: cinq ans d'utilisation clinique de routine et d'hémovigilance. Vers un changement de paradigme de la sécurité en transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique* 2011;18 :53-61.
- Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 2011;51:622-9.
- Cazenave JP, Waller C, Mendel I, Kientz D, Kandel G, Raidot JP, et al. Clinical experience with pathogen inactivation of platelet components for transfusion support. In: Scharf RE, editor. *Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Hemostasis and Hemotherapy*. Freiburg: Karger; 2008. p. 248-63.
- Cazenave JP, Waller C, Kientz D, Mendel I, Lin L, Jacquet M, et al. An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. *Transfusion* 2010;50:1210-9.
- Cazenave JP, Wiesel ML, Mendel I, Faradji A, Mangin S, Perricard B, et al. Intensive and successful transfusion of pathogen inactivated Intercept platelet concentrates for major gynecological and obstetrical surgery in Glanzmann thrombasthenia type A with the Gypsy mutation. *Vox Sang* 2008;95:306.
- Cid J, Lozano M. Platelet dose for prophylactic platelet transfusions. *Expert Rev Hematol* 2010;3:397-400.
- Corash L. The hemostatic efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation. *Transfusion* 2011;51:*in press*.
- Corash L, Lin JS, Sherman CD, Eiden J. Determination of acute lung injury after repeated platelet transfusions. *Blood* 2011;117:1014-20.
- Corash L, Sherman CD. Evaluation of platelet transfusion clinical trials. *Br J Haematol* 2011;153:529-31.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. La réduction des pathogènes dans les concentrés plaquettaires. Avis n° 8390. Bruxelles: CSS; 2008.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en cas de suspicion de lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI). Avis n° 8669. Bruxelles: CSS; 2011.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Applicabilité des méthodes de détection de la contamination bactérienne dans les concentrés plaquettaires et intérêt pour la sécurité transfusionnelle. Avis n° 8670. Bruxelles: CSS; 2011b.
- De Cock P, Vaquero M, Garcia R, Marceno R, Fusco GD, Freitas A, et al. The Mirasol evaluation program: use of Mirasol pathogen reduction technology for platelets in routine clinical practice [abstract]. *Transfusion* 2008;48(Suppl 2):165A.

- Delaney M, Meyer E, Cserti-Gazdewich C, Haspel RL, Lin Y, Morris A, et al. A systematic assessment of the quality of reporting for platelet transfusion studies. *Transfusion* 2010;50:2135-44.
- Defoin L, Doyen C, Debry C, et al. Impact of photochemical pathogen inactivation treatment (INTERCEPT Blood System™ for Platelets, IBSP) on the Response to Transfusion with 6 and 7-Day Old Components [abstract]. Poster XXIX International Congress of the ISBT. Madrid, 24-27 June 2007.
- Dobonici M. Untersuchungen zur Produktqualität von Apherese-Thrombozytenkonzentraten nach Pathogeninaktivierung (INTERCEPT®): eine Pilotstudie [dissertation]. Homburg/Saar: Universität des Saarlandes; 2007 [accessed 2009 May 19]. Available from <http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/1367>
- Drozd-Sokolowska JE, Wiktor-Jedrzejcak W. Factors determining the risk of severe (WHO grades 3 and 4) hemorrhage in hematologic patients. *Transfus Apher Sci* 2011;44:129-34.
- EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Symposium on Implementation of Pathogen Reduction Technologies for Blood Components. Executive Summary. Strasbourg: Council of Europe; 2011 [accessed 2011 Mar 21]. Available from [http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive\\_Summary\\_Pathogen\\_Reduction.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive_Summary_Pathogen_Reduction.pdf)
- Eriksson L, Kristensen J, Olsson K, Bring J, Högman CF. Evaluation of platelet function using the in vitro bleeding time and corrected count increment of transfused platelets. Comparison between platelet concentrates derived from pooled buffy coats and apheresis. *Vox Sang* 1996;70:69-75.
- FDA/CBER. US Food and Drug Administration/Center for Biologics Evaluation and Research. Study Designs (Phases 3 and 4) for Product Development of Human Platelets Using the Cerus INTERCEPT Blood System for Pathogen Inactivation [meeting transcripts]. Meeting of the Blood Products Advisory Committee: November 16, 2009;158-345. [accessed 2011 Apr 18]. Available from <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/ucm121612.htm>
- Gelderman MP, Chi X, Zhi L, Vostal J. Ultraviolet B light-exposed human platelets mediate acute lung injury in a two-event mouse model of transfusion. *Transfusion* 2011;51:in press.
- Goodrich RP. MIRASOL pathogen reduction technology (PRT) system: summary of results from the MIRACLE trial [brochure]. Lakewood: CaridianBTC; 2009.
- Goodrich R, Roberts T, Folléa G. Clinical evaluation of Mirasol PRT treated apheresis platelets in thrombocytopenic patients [abstract]. *Transfusion* 2008;48(Suppl 2):20A.
- Heddle NM. Optimal timing and dosing of platelet transfusions. *ISBT Sci Ser* 2010;5:88-94.
- Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 2008;48:1447-58.
- Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:1564-73.
- Heddle NM, Arnold DM, Webert KE. Time to rethink clinically important outcomes in platelet transfusion trials. *Transfusion* 2011;51:430-4.
- Heiden M, Seitz R. Pathogen inactivation - regulators aspects. *ISBT Sci Ser* 2010;5:279-81.
- Heim D, Passweg J, Gregor M, Buser A, Theocharides A, Arber C, et al. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. *Transfusion* 2008;48:681-7.
- Hervig T, Seghatchian J, Apelseth TO. Current debate on pathogen inactivation of platelet concentrates--to use or not to use? *Transfus Apher Sci* 2010;43:411-4.
- HOVON. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The TriPlate study. Clinical effectiveness and safety of pooled, random donor platelet concentrates, leucoreduced and stored up to seven days either in additive solution with and without pathogen reduction or plasma in hemato-oncological patients. Rotterdam: HOVON; 2006. HOVON82. [accessed 2009 May 19]. Available from <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/supportive-care.html>
- Irsch J, Lin L. Pathogen Inactivation of Platelet and Plasma Blood Components for Transfusion Using the INTERCEPT Blood System™. *Transfus Med Hemother* 2011;38:19-31.

- Janetzko K, Cazenave JP, Klüter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion* 2005;45:1443-52.
- Janetzko K, Hinz, K, Marschner S, Klüter H, Bugert, P. Monitoring of the Mirasol pathogen reduction procedure for platelet concentrates by PCR and bioanalyzer [abstract]. *Transfus Med Hemother* 2007;34(Suppl 1):S60.
- Kerkhoffs J-C. Evaluation of platelet transfusion clinical trials – response to Corash & Sherman. *Br J Haematol* 2011;153:531-2.
- Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210-5.
- Kerkhoffs JH, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, van Pampus L, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Pooled, Random Donor Platelet Concentrates, Leucoreduced and Stored up to Seven Days in Either Plasma or Additive Solution with and Without Pathogen Reduction in Hemato-oncological Patients [abstract]. *Transfusion* 2009;49(Suppl 3):2A.
- Kerkhoffs JL, van Putten WL, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *Br J Haematol* 2010;150:209-17.
- Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007;47:2338-47.
- Klein HG, Bryant BJ. Pathogen-reduction methods: advantages and limits. *ISBT Science Series* 2009;4:154-60.
- Klein HG, Glynn SA, Ness PM, Blajchman MA. Research opportunities for pathogen reduction/inactivation of blood components: summary of an NHLBI workshop. *Transfusion* 2009;49:1262-8.
- Lin L, Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Vandenbossche S, Debry C, et al. A two-year experience of transfusion platelet components prepared with Intercept pathogen inactivation system and stored for up to 7 days [abstract]. *Vox Sang* 2009;96(Suppl 1):61-2.
- Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymó RM, Löf H, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components prepared with pathogen inactivation (INTERCEPT™) stored for 6 or 7 days prior to transfusion [abstract]. *Vox Sanguinis* 2010;99(Suppl 1):13.
- Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymó RM, Löf H, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion. *Br J Haematol* 2011;153:393-401.
- Marschner S, Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother* 2011;38:8-18.
- McCullough T, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004;104:1534-41.
- Miller FG, Joffe S. Equipoise and the Dilemma of Randomized Clinical Trials. *NEJM* 2011;364:476-80.
- Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 2009;49:2612-24.
- Murphy S, Snyder E, Cable R, Slichter SJ, Strauss RG, McCullough J, et al. Platelet dose consistency and its effect on the number of platelet transfusions for support of thrombocytopenia: an analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. *Transfusion* 2006;46:24-33.
- Murphy WG, Foley M, Doherty C, Tierney G, Kinsella A, Salami A, 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 Sanguinis* 2008;95:13-9.

- Navigant Biotechnologies. Evaluation of the Safety and Performance of Platelet Transfusion Products Treated With MIRASOL® Pathogen Reduction Technology. A Study in Human Thrombocytopenic Subjects. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [accessed 2009 Jul 23]. Available from <<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263809>> NLM Identifier: NCT00263809.
- 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 Sang* 2008a;94:315-23.
- Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Vandenbossche S, Debry C, Goffaux M, et al. Response to Transfusion of 6- and 7-Day-Old Platelet Components Prepared with INTERCEPT Pathogen Inactivation System [abstract]. *Transfusion* 2008b;48(Suppl 2):20A-21A.
- Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusion with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2008c;48:1061-71.
- Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Debry C, Goffaux M, Messe N, et al. Universal adoption of pathogen inactivation of platelet components: impact on platelet and red blood cell component use. *Transfusion* 2009;49:1412-22.
- Picker SM, Oustianskaia L, Schneider V, Gathof BS. Functional characteristics of apheresis-derived platelets treated with ultraviolet light combined with either amotosalen-HCl (S-59) or riboflavin (vitamin B2) for pathogen-reduction. *Vox Sang* 2009;97:26-33.
- Rasonglès P, Angelini-Tibert MF, Simon P, Currie C, Isola H, Kientz D, et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion* 2009;49:1083-91.
- Sandgren P, Tolksdorf F, Struff WG, Gulliksson H. In vitro effects on platelets irradiated with short-wave ultraviolet light without any additional photoactive reagent using the THERAFLEX UV-Platelets method. *Vox Sang* 2011;100:*in press*.
- Schubert P, Devine DV. De novo protein synthesis in mature platelets: a consideration for transfusion medicine. *Vox Sang* 2010;99:112-22.
- 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.
- Seltsam A, Müller TH. UVC Irradiation for Pathogen Reduction of Platelet Concentrates and Plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;38:43-54.
- Simonsen AC, Johansson PI, Conlan MG, Jacquet M, Lin JS, Junge K, et al. Transfusion of 7-day-old amotosalen photochemically treated buffy-coat platelets to patients with thrombocytopenia: a pilot study. *Transfusion* 2006;46:424-33.
- Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106-14.
- Slichter SJ, Raife TJ, Davis K, Rheinschmidt M, Buchholz DH, Corash L, et al. Platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light correct prolonged bleeding times in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2006;46:731-40.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600-13.
- Snyder E, McCullough J, Slichter S, Strauss RG, Lopez-Plaza I, Lin JS, et al. Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion* 2005;45:1864-75.
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008;39:75-82.
- Solheim BG, Cid J, Osselaer JC. Pathogen reduction technologies. In: Lonzano M, Contrera M, Blajchman M, editors. *Global perspectives in transfusion medicine*. Bethesda (MD): AABB Press; 2006. p.103-48.

- Solheim BG, Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: An overview of current opinions. *Transfus Apher Sci* 2008;39:51-7.
- Stanojković ZA, Antic AM, Stanojkovic M. Clinical Performance of Buffy Coat Platelets Treated with Riboflavin and UV Light [abstract]. *Transfusion* 2010;50(Suppl 2):66A.
- Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Copplestone A, Llewelyn C, et al. Do All Patients With Hematologic Malignancies and Severe Thrombocytopenia Need Prophylactic Platelet Transfusions?: Background, Rationale, and Design of a Clinical Trial (Trial of Platelet Prophylaxis) to Assess the Effectiveness of Prophylactic Platelet Transfusions. *Transfusion Medicine Reviews* 2010;24:163-71.
- Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49(Suppl 2):1S-29S.
- The Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010;50:2362-75.
- Vamvakas EC. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion* 2011;51:1058-71.
- Vamvakas EC. The hemostatic efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation. *Transfusion* 2011b;51: *in press*.
- van der Meer PF, Kerkhoffs J-L, Curvers J, Scharenberg J, de Korte D, Brand A, et al. In vitro comparison of platelet storage in plasma and in four platelet additive solutions, and the effect of pathogen reduction: a proposal for an in vitro rating system. *Vox Sang* 2010;98:517-24.
- Van Haute I, Benoit Y, Bordon V, De Moerloose B, Vandecruys E, Van Lancker S, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of Transfusion of Pathogen-Inactivated Platelets to Pediatric Patients [abstract]. *Vox Sang* 2006;91(Suppl 3):177.
- van Rhenen DJ, Gulliksson H, Pamphilon D, Cazenave JP, Ljungman P, Davis K, et al. S-59 (Helinx™) photochemically treated platelets are safe and effective for support of thrombocytopenia: results of the EuroSPRITE Phase 3 trial [abstract]. *Blood* 2000;96(Suppl 1):819a.
- van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the Euro SPRITE trial. *Blood* 2003;101:2426-33.
- Weber KE, Csetri CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, et al. Proceedings of a consensus conference: pathogen inactivation - making decisions about new technologies. *Transfus Med Rev* 2008;22:1-34.
- Witt V, Stiegler G, Höcker P, Peters C, Gadner H. Pathogen Inactivated Platelet Concentrates in Children [abstract]. *Transfus Med Hemother* 2008;35(Suppl 1):4-5.
- Yáñez M, Blanco L, Fraile MG, Moya San Pedro M, Garcia de Coca A, Cuello R. Performance of Buffy Coat Platelets in Plasma Treated with Riboflavin and UV Light: In Vitro and In Vivo Evaluation [abstract]. *Transfusion* 2009;99:66A.

## 6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

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

|                   |                               |                                |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| BENOIT Yves       | hématologie pédiatrique       | UGent                          |
| FERRANT Augustin* | hématologie clinique          | UCL                            |
| SELLESLAG Dominik | médecine interne; hématologie | AZBrugge                       |
| SZABO Bertrand    | transfusion                   | Cliniques Reine Astrid Malmédy |
| THOMAS Isabelle*  | virologie                     | WIV                            |



VAN DER LINDEN Philippe                      anesthésiologie                      CHU Brugman

Les personnes suivantes ont été entendues:

|                       |             |  |
|-----------------------|-------------|--|
| COENE José            | transfusion | Dienst voor het<br>Bloed, Rode Kruis –<br>Vlaanderen |
| DENEYS Véronique*     | transfusion | Service du Sang,<br>Croix Rouge de<br>Belgique; UCL  |
| LAMBERMONT Micheline* | transfusion | ULB; Service du<br>Sang, Croix Rouge<br>de Belgique  |

Le groupe de travail a été présidé par Dominik SELLESLAG et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

## **Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)**

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (European Science Advisory Network for Health), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant: <http://www.css-hgr.be/rss>.