



## **DANS LA PRESSE... - Revue de presse n°32, 02.2020**

### **Effets indésirables receveur et transfusion de concentrés plaquettaires soumis à réduction de pathogènes**

En France, tous les concentrés de plaquettes (CP) délivrés sont soumis à un traitement de réduction de pathogènes. La question relative à l'impact de ce traitement sur l'incidence des effets indésirables receveur (EIR) doit être posée et mérite un suivi dans le temps. Une équipe américaine vient de publier une étude comparant l'efficacité thérapeutique des CP traités ou non et les EIR observés avec chaque catégorie de produits (Bahar et al. Blood utilisation and transfusion reactions in adult patients transfused with conventional or pathogen-reduced platelets. British Journal of Haematology 2020;188:465-472).

Les auteurs rappellent que du point de vue des infections transmissibles par transfusion et du risque septique, les CP bénéficient de plusieurs mesures pratiques: sélection des donneurs de sang, qualification biologique des dons, dépistage des bactéries par culture initiale et par contrôle secondaire ou test avant la délivrance. Ils précisent que trois techniques sont disponibles en matière de réduction de pathogènes : deux incluant l'utilisation d'un produit (amotosalen, riboflavine) et traitement par lumière ultra-violette, un n'utilisant que la lumière ultra-violette. Ils constatent que les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des CP traitées par réduction de pathogènes produits aux Etats-Unis demeurent limitées.

Au sein d'une seule institution et sur une période de 28 mois (du 1er novembre 2016 au 28 février 2019), les auteurs ont étudié l'utilisation de CP non traités et de CP traités par réduction de pathogènes (amotosalen + UV) transfusés chez des patients âgés de 18 ans et plus. La transition des CP non traités vers les CP traités a débuté en novembre 2016. Tous les CP non traités qu'ils soient d'aphérèse ou poolés étaient déleucocytés. Les CP traités n'étaient pas irradiés, contrairement aux CP non traités qui l'étaient tous. Les CP non traités étaient soumis à un contrôle bactériologique par culture dans les centres de prélèvement et bénéficiaient d'un second contrôle dans l'établissement au 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour de stockage. Les EIR ont été notifiés sur la base du « National Hemovigilance Network Guidelines » (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

Sur la période retenue, 21 907 CP ont été transfusés à 3767 patients. Des CP non traités ont été uniquement transfusés à 1087 patients et traités à 1466 patients. Le nombre de transfusions plaquettaires par patient est légèrement augmenté chez les patients n'ayant reçu que des CP traités (1,78 CP/patient) par rapport aux patients transfusés exclusivement avec des CP non traités (1,45 CP/patient). La différence est statistiquement significative. Afin d'être plus précis dans l'utilisation des différents CP, les auteurs ont apprécié l'administration ultérieure de CP ou de concentrés de globules rouges (CGR) à partir de la transfusion « index » de CP sur plusieurs périodes : entre 2 et 24 heures, à 48 heures, à 72 heures ou à 96 heures. Le nombre de transfusion

de plaquettes consécutives est faiblement plus élevé, mais de même statistiquement significatif, chez les patients ayant reçu des CP traités. Enfin, entre 2 et 48 heures après la transfusion « index », le délai pour la transfusion suivante est légèrement plus court chez les patients transfusés avec des CP traités (20,3 heures versus 21,2 heures avec les CP non traités, statistiquement significatif). Du point de vue de l'efficacité hémostatique, sur les mêmes intervalles, le nombre de CGR était légèrement plus faible chez les patients avec CP traités.

70 EIR ont été observés avec les CP non traités contre 89 chez les patients transfusés avec des CP traités. Les taux d'EIR ne différaient pas entre les deux groupes. Aucun décès n'a été rapporté. Les réactions allergiques étaient les EIR les plus fréquents dans les deux groupes avec des taux similaires. Des infections bactériennes ont été relevées chez cinq patients avec des CP non traités (8912 CP) (hémocultures positives) contre aucune chez les patients ayant reçu des CP traités (12 995 CP). Aucune culture des CP non traités impliqués n'avait été trouvée positive lors de la culture pratiquée en routine avant la transfusion en cause. Trois CP âgés de 4 jours n'avaient pas été testés secondairement avant la délivrance (test pratiqué au 5<sup>ème</sup> jour de stockage). Pour les deux derniers, les tests avaient un résultat négatif.

Les auteurs relèvent, pour leur étude, les limites suivantes : étude rétrospective, observationnelle et effectuée dans un seul centre, absence de donnée démographique des patients. Les seuils transfusionnels étaient restés les mêmes durant toute l'étude.

Ils concluent que les CP traités ont une efficacité comparable aux CP non traités. Aucune réaction septique d'origine bactérienne n'a été relevée avec les CP traités contre cinq avec les CP non traités. Le traitement des CP élimine le risque infectieux bactérien sans accroître les autres risques mais entraîne une légère augmentation d'utilisation des CP.

### **Transfusion de concentrés de globules rouges RhD+ à des femmes RhD- en âge de procréer en situation d'urgence hémorragique**

Des recommandations portant sur la transfusion de globules rouges publiées par la Haute Autorité de Santé en novembre 2014 ont porté sur la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) en urgence. En particulier, chez les patientes âgées de moins de 50 ans et en l'absence de tout résultat d'immuno-hématologie, des CGR RhD- doivent être délivrés. Yazer et collaborateurs ont récemment publié un commentaire sur la transfusion de CGR RhD+ chez des patientes RhD- en âge de procréer dans les situations d'urgence hémorragiques. (Yazer et al. It is time to reconsider the risks of transfusing RhD negative females of childbearing potential with RhD positive red blood cells in bleeding emergencies. *Transfusion* 2019;59:3794-3799).

Les auteurs reprennent l'historique et les évolutions actuelles de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN). Ils exposent également les risques actuels d'alloimmunisation et d'atteintes fœtales provoquées par les anticorps anti-D. Ils placent en parallèle l'importance des transfusions précoces dans le traitement des traumatismes et des hémorragies massives. Se focalisant sur l'alloimmunisation anti-D, ils rappellent la situation particulière qui survient lors des transfusions massives du point de vue de la disponibilité de CGR RhD- chez une patiente en âge de procréer

dont le groupe RhD est RhD- ou RhD inconnu dans les services d'urgence, notamment en pré-hospitalisation.

Ils soulignent que la probabilité qu'une patiente RhD- exposée à des produits sanguins RhD+ acquière des anticorps anti-D et présente une mort foetale ou une atteinte significative avec troubles neurologiques chez l'enfant lié à ces anticorps a été calculée à approximativement 0,3%. Dans la suite du commentaire, ils répondent à cinq questions d'analyse de risque :

- ✓ Le taux de survie à traumatisme avec hémorragie sévère : approximativement 76%
- ✓ Le taux d'alloimmunisation anti-D chez des receveurs RhD- hospitalisés transfusés avec au moins un CGR RhD+ : approximativement 21%
- ✓ La probabilité qu'une femme en âge de procréer devienne enceinte : approximativement 86%
- ✓ La probabilité qu'une femme soit enceinte d'un fœtus RhD+ : environ 60%
- ✓ Enfin, la probabilité de mort foetale chez une mère alloimmunisée anti-D portant un fœtus RhD+ : approximativement 4%.

Chaque risque avec son pourcentage est analysé et argumenté.

Les auteurs posent la question suivante : que représente le risque de mort foetale comparé au potentiel bénéfique de la transfusion précoce en urgence si uniquement des CGR RhD+ sont disponibles ? La transfusion précoce en urgence a un impact positif sur la survie des patients victimes d'hémorragie massive. Ce bénéfice de survie est important comparé au taux de 0,3% de l'ensemble des risques d'alloimmunisation et de mort foetale. Ils ajoutent que dans le domaine civil, plus de la moitié des morts pré-hospitalières qui peuvent être prévenues sont liées à l'hémorragie. Ils prennent pour exemple l'expérience de San Antonio au Texas où du sang total de groupe O D+ « low titer » est employé exclusivement chez tous les patients traumatisés éligibles sans tenir compte du sexe et de l'âge (égal à 5 ans ou plus), en situation d'urgence. Dans la suite de l'article, les auteurs apportent plusieurs arguments préconisant l'obtention de la survie lors d'une hémorragie massive par rapport aux risques de la MHFN chez la femme alloimmunisée anti-D dont la prise en charge par des services d'obstétriques modernes a transformé l'évolution en rendant cette pathologie presque entièrement traitable.

### **Concentrés de plaquettes HLA compatibles et efficacité transfusionnelle**

La sélection de concentrés de plaquettes HLA compatibles pour les patients en situation d'état réfractaire lors de la transfusion plaquettaire et son efficacité est une question très régulièrement abordée. Une nouvelle étude présentée par une équipe néerlandaise vient de confirmer l'efficacité des CP HLA compatibles chez les patients réfractaires et avec anticorps anti-HLA (Kreuger et al. HLA-matched platelet transfusions are effective only in refractory patients with positive HLA antibody screening. *Transfusion* 2019;59:3303-3307).

Les auteurs ont évalué l'efficacité de la transfusion de CP HLA compatibles chez des patients réfractaires à la transfusion plaquettaire. Ils ont rappelé la définition de l'état réfractaire comportant une valeur inférieure ou égale à 7,5 du « Corrected count

increment » (CCI) à une heure après la transfusion suite à deux transfusions ultérieures de plaquettes ABO compatible et les différentes situations de compatibilité HLA. Seuls les antigènes HLA de classe I, A et B ont été retenus.

Les auteurs ont exposé comment ont été sélectionnés les patients et sur quels paramètres a été réalisée l'étude : comparaison du CCI à une heure chez les patients avec transfusion HLA compatible versus CCI à une heure chez les patients ayant reçu des plaquettes avec au moins un mismatch sur les antigènes HLA ; sélection uniquement de la première transfusion HLA compatible par patient, et si applicable, de la première transfusion avec exposition à un nouveau mismatch HLA acceptable. Trois éléments supplémentaires ont été analysés : l'efficacité chez les patients avec ou sans anticorps anti-HLA, l'évaluation de la contribution de la spécificité des anticorps déterminée par le test « Luminex single-antigen » et l'effet d'un mismatch ABO sous condition d'une compatibilité HLA.

Du registre national néerlandais de patients réfractaires créé en 1994, à partir duquel peuvent être demandé des CP HLA compatibles au seul fournisseur national, Sanquin, les auteurs ont extrait 1068 transfusions pour 581 patients ayant reçu un nombre médian de une transfusion par patient. Les patients avaient une moyenne d'âge de 54,1 ans, étaient majoritairement des femmes (66,7%) et atteints d'hémopathies malignes (76,9%). Dans les 427 transfusions HLA compatibles, le CCI moyen à une heure était à 14,09 alors que dans les transfusions avec mismatch HLA, il tombait de 1,94, soit de 14%. Parmi les 295 patients avec anticorps anti-HLA ayant reçu 616 transfusions, les produits avec mismatch HLA entraînaient une réduction de 22% du CCI à une heure par rapport aux transfusions HLA compatibles. Chez les 110 patients sans anticorps anti-HLA (154 transfusions), les plaquettes HLA compatibles ou avec mismatch HLA présentaient une efficacité équivalente. La présence d'un mismatch HLA acceptable obtenu avec le test « Luminex single-antigen » entraînait une chute de 3,08 du CCI à une heure. L'existence d'une incompatibilité ABO mineure s'accompagnait d'une chute de 1,06 du CCI à une heure tandis qu'une incompatibilité ABO majeure l'aggravait de 3,70.

Les auteurs signalent qu'une limite majeure de leur étude est liée au fait que le CCI à une heure n'est pas testé en routine dans tous les hôpitaux et induit la perte de 48% des transfusions de plaquettes.

L'utilisation de plaquettes HLA compatibles améliore l'efficacité de la transfusion appréciée par le CCI à une heure. Un élément important a été apporté par cette étude : chez les patients réfractaires sans anticorps anti-HLA, aucun bénéfice supplémentaire n'était obtenu par la transfusion de plaquettes HLA compatibles et ces patients ne devraient, par conséquent, pas recevoir de produits HLA compatibles.

Pour les amateurs de science...

### **Effet thrombogène des microvésicules dérivées des globules rouges**

Lors du stockage des concentrés de globules rouges, des lésions, dites « de stockage », apparaissent. De plus, des microvésicules dérivées des globules rouges sont générées. Ces microvésicules induiraient un risque de thrombose chez les receveurs. Noubouossie et collaborateurs viennent de montrer que les microvésicules dérivées

des globules rouges sont capables d'activer le facteur IX par deux voies indépendantes : la voie intrinsèque classique qui par le facteur XII activé active le facteur IX (voie dépendante du facteur XI) et une voie indépendante, dans laquelle la kallikréine plasmatique active directement le facteur IX. Ces découvertes offrent une meilleure compréhension des interactions microvésicules dérivées des globules rouges et composés du système de coagulation et apportent des pistes pour de nouvelles thérapeutiques et une stratégie pour prévenir et prendre en charge les complications chez les receveurs de concentrés de globules rouges (Noubouossie et al. Red blood cell microvesicles activate the contact system, leading to factor IX activation via 2 independent pathways. *Blood* 2020,135:755-765 et le commentaire de Evi Stavrou. Thromboinflammatory effects of RBC microvesicles. *Blood* 2020,135:708-709).

Dr Pierre MONCHARMONT