



## **DANS LA PRESSE...**

### **Le dépistage des bactéries dans les concentrés de plaquettes d'aphérèse par un test rapide**

Indépendamment de la mise en place de méthodes de réduction de pathogènes, la détection d'un germe bactérien dans les concentrés de plaquettes (CP) reste une question d'actualité, en dépit des progrès accomplis ces dernières années. Afin de réduire ce risque, des protocoles ont introduit une seconde culture sur un échantillon du CP entre le troisième et le cinquième jour de stockage afin de palier un résultat négatif observé sur la première culture réalisée dans les 24 heures après le don. Des résultats de dépistage bactérien dans les CP d'aphérèse (CPA) effectués avec un test rapide ont été récemment publiés (Ruby et al. Bacterial screening of apheresis platelets with a rapid test : a 113 months single center experience. Transfusion 2018 ; 58:1665-1669).

Les CP étaient collectés par trois acteurs qui appliquaient des protocoles de collecte et de culture bactérienne différents avant stockage. Une étude rétrospective de juillet 2008 à novembre 2017 a été réalisée.

De juillet 2008 à octobre 2015, tous les CPA collectés avec des dispositifs approuvés pour 5 jours de stockage ont été soumis à un test rapide dans la soirée du J4. Tous les CP à J6 et J7 ont été transfusés après accord médical. A J8, les unités restantes ont eu un deuxième test rapide avant destruction.

De novembre 2015 à novembre 2017, tous les CPA collectés avec des dispositifs validés pour 7 jours de stockage ont été évalués avec le test rapide juste après minuit à J5. Le test a été répété juste après minuit à J6 et J7.

Durant les deux périodes, les tests rapides avec résultat positif ont été refaits en triplicate. Les tests rapides répétables ont conduit à une confirmation par culture microbiologique sur un échantillon de 10 mLensemencé dans un milieu aérobie sur un système de détection automatique et avec un suivi de 5 jours après inoculation. Les vrais positifs étaient définis comme ayant un résultat de culture positif avec une coloration de Gram concordante avec la réaction observée sur le test rapide positif. Les faux positifs étaient établis de la manière suivante : il existait un résultat négatif en triplicate (unités de type 1) ou un résultat négatif en culture était observé sur des triplicates positifs (unités de type 2). Les unités de type 1 étaient remises en stock pour

usage thérapeutique, les unités de type 2 étaient détruites. Enfin, un faux négatif se définissait par l'existence d'un choc septique chez un receveur de CPA ayant été évalué par un test rapide effectué dans les 24 heures avant la délivrance

Lors de la première période, 16 159 CPA ont été disponibles. Sur ce total, 9 471 (59%) ont été transfusés avant J4. Sur les 6 688 CPA restants et testés à J4, 34 (0,5%) présentaient un test rapide initial positif. Après un contrôle en triplicate, 25 ont été trouvés négatif (unités de type 1) et 9 positif mais avec culture négative (unités de type 2). Pour les jours de stockage suivants, J5 et J6, les CPA ont été transfusés avec accord médical. Un ensemble de 754 CPA a atteint la péremption à J7. Tous ces CPA soumis au test rapide à J8, ont été trouvés négatif. Sur l'ensemble de cette période, aucun CPA positif confirmé n'a été observé.

Lors de la deuxième période, 4 719 CPA ont été inventoriés. Sur ceux-ci, 2 596 (53%) ont été transfusés avant J5. Un test rapide à J5 a été pratiqué sur les 2 321 CPA restants. Onze ont été détectés positifs initialement sur lesquels 6 se sont révélés négatifs en triplicate (remis dans le stock thérapeutique) (unités de type 1) et 5 positifs (unités de type 2). A J6 de stockage, 1 152 CPA ont de nouveau eu un test rapide avec 5 initialement positifs [puis 4 négatifs en triplicate (unités de type 1) et un positif (unités de type 2)]. Enfin à J7, 391 CPA ont subi un troisième test rapide sans aucun résultat positif. Aucun CPA positif confirmé n'a été détecté sur cette deuxième période, ni sur la troisième.

Au total, cette étude rétrospective n'a détecté aucun vrai positif avec un test rapide, après 11 306 tests sur 9 009 CPA. Aucune conversion de négatif à positif n'a été identifiée sur les tests répétés (1906 duplicatas, 391 triplicates). Sur le versant « receveur », aucun choc septique n'a été notifié (surveillance de type « passive »). Les auteurs soulignent que leur centre a très tôt adopté une culture précoce pour réduire le risque de contamination bactérienne (mise en pratique en 1999). Enfin le passage aux CPA à 7 jours a diminué leur péremption de 5 à 2%.

Dans le même numéro de la revue Transfusion, un éditorial est consacré à la détection bactérienne dans les CP (Kamel H and Goldman M. More than one way to enhance bacterial detection in platelet components. Transfusion 2018; 58 :1574-1577). Il est intéressant de noter dans cette revue de la littérature la grande diversité de méthodes de détection et de durées de conservation des CP.

### **Stockage prolongé des concentrés de globules rouges irradiés et effets indésirables receveurs**

Les facteurs intervenant dans la genèse d'un effet indésirable receveur (EIR) chez un patient transfusé peuvent être multiples, impliquant le produit sanguin lui-même et /ou le receveur en fonction de sa ou ses pathologies et de son état clinique au moment de

l'acte transfusionnel. Une étude rétrospective américaine portant sur un très grand nombre de concentrés de globules rouges (CGR) vient de montrer un lien entre stockage prolongé de CGR irradiés et apparition d'EIR non allergiques chez les receveurs (Chen et al. Irradiation and prolonged storage of red cells are associated with increase of adverse events. Vox Sanguinis 2018 ;113: 468-475).

Cette étude rétrospective a été réalisée sur un seul établissement hospitalier et couvre une longue période (juillet 2011 – Mars 2017). Sur cette période, 188 562 CGR ont été transfusés à 30 119 patients. Les CGR étaient issus, soit de dons de sang total (88% du total), soit de prélèvement d'aphérèse (12 % de l'ensemble). Tous les CGR étaient déleucocytés. L'irradiation était pratiquée 3 jours après le don. Les CGR irradiés étaient stockés à la banque de sang jusqu'à 28 jours. Le temps de stockage des CGR non-irradiés était d'environ 20 jours et plus de 50% des CGR irradiés ont été transfusés dans la semaine qui suivait l'irradiation. La délivrance de CGR irradiés était effectuée sur prescription. La sélection des CGR était basée sur les données de compatibilité et sur la disponibilité. Les CGR les plus âgés étaient délivrés en premier. Différents types de CGR (lavés, autologues, dirigés,...) et situations (transfusion massive,...) ont été exclus. Au final 149 052 CGR transfusés à 29 149 patients ont été analysés. Les auteurs signalent qu'aucun changement majeur dans la fabrication des CGR, leur stockage ou les recommandations n'a eu lieu durant la période d'étude.

Les 396 EIR recensés ont été analysés par trois praticiens. Après analyse, 358 EIR ont été conservés et répartis en deux grandes catégories : EIR allergiques et EIR non allergiques [incluant la réaction fébrile non hémolytique, la dyspnée associée à la transfusion, l'œdème aigu du poumon de surcharge, l'œdème aigu du poumon lésionnel (TRALI),...]. Les réactions hypotensives n'ont pas été analysées en raison de leur fréquence trop faible.

La réaction fébrile non hémolytique était l'EIR le plus fréquent (environ 66%) suivi de l'allergie et de la dyspnée associée à la transfusion (environ 10% chaque). En analyse uni-variée, les CGR irradiés et CMV négatif étaient associés aux non allergiques et en analyse multi-variée, seuls les CGR irradiés restaient significativement liés à cette EIR catégorie d'EIR. Les patients qui ont reçu des CGR irradiés présentaient des pathologies malignes hématologiques pour la majorité. Le taux d'EIR non allergiques était plus élevé chez les patients recevant des CGR irradiés (30 pour 10 000 versus 15 pour 10 000 avec les CGR non irradiés). Par contre, pour les EIR allergiques, la fréquence était similaire pour les CGR irradiés ou non.

Il existait une association significative entre la fréquence des EIR non allergiques et le temps de stockage des CGR après irradiation. Le taux d'EIR non allergiques était significativement plus haut chez les patients recevant des CGR stockés plus d'une semaine après l'irradiation par rapport aux patients recevant des CGR stockés moins d'une semaine après l'irradiation. Pour les EIR allergiques, une telle association n'existait pas. De même, aucune association n'a été relevée avec l'âge pour les CGR non irradiés avec le taux d'EIR non allergiques.

Dans la discussion, les auteurs évoquent les dommages sur les globules rouges provoqués par l'irradiation et l'induction possible d'un « vieillissement accéléré ». La combinaison irradiation et stockage prolongé serait à l'origine du taux plus élevé d'EIR non allergiques. Les auteurs soulignent plusieurs limites à leur étude dont le caractère rétrospectif, la collecte passive des EIR. Les patients recevant des CGR irradiés étant différents de ceux transfusés avec des CGR non irradiés, la question de savoir si des CGR frais irradiés induisent plus d'EIR que les CGR frais non irradiés ne peut être tranchée.

### **Application du « Principe de précaution » en transfusion**

A l'occasion de la publication de deux articles portant sur l'infection par le virus de l'hépatite E des donneurs de sang italiens (Spada et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian Blood donors. *Blood Transfusion* 2018 ;16: 413-421) et du risque résiduel de transmission du virus de l'hépatite C et de virus de l'immunodéficience humaine après introduction de dépistage génomique viral en Italie [Velati et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy, a 7-year (2009 – 2015) survey. *Blood Transfusion* 2018 ;16: 422-432]), un éditorial de L. Riva et C. Petrini s'interroge sur la question du principe de précaution et de son usage dans le domaine de la sécurité transfusionnelle (Riva L. et Petrini C. Blood safety policy : should cautionary policies be adopted with caution. *Blood Transfusion* 2018 ;16: 405 – 407).

Constatant que, dans le domaine transfusionnel, le risque résiduel est très faible et que des virus émergents et des agents non conventionnels (prion) sont impliqués, les auteurs évoquent le cas du virus de l'hépatite E et de l'introduction de son dépistage systématique sur les dons de sang (Spada et al : nécessité d'établir l'incidence véritable de ce virus et des facteurs de risque associés, en plus d'une analyse coût-efficacité de cette mesure). La poursuite de l'objectif « zéro risque » en matière de maladies infectieuses transmissibles par transfusion ou de la sécurité maximale ne prend pas en considération la question du coût. Evaluer le type de modèle économique le plus adapté et applicable aux décisions portant sur la sécurité transfusionnelle est difficile (comment définir les pratiques les meilleures pour construire la décision, les questions éthiques apparaissant).

Les auteurs abordent la question suivante posée par certaines personnes : des ratios coût-efficacité [incremental cost-effectiveness ratios (ICER)] en matière de test de dépistage chez les donneurs dépassant les standards généraux de santé publique, est-ce acceptable du point de vue éthique ? Ces ratios sont utilisés pour évaluer le coût-efficacité d'une mesure de santé et sont employés en politique. Quel est le rôle de l'éthique dans l'analyse coût/efficacité lors des processus de construction de la décision en médecine transfusionnelle ? Et quelle signification a le principe de précaution dans un tel contexte ?

Dans le processus de décision, le coût ne représente qu'un élément parmi d'autres paramètres qui ne peut se substituer aux jugements de valeur sur la sécurité du patient. La réduction du risque est associée à un minimum acceptable qui se base sur les croyances collectives en l'état des connaissances, des ressources disponibles, du contexte dans lequel le soin est prodigué. Face à un risque d'absence de traitement ou à des traitements alternatifs, les choix ne sont pas seulement techniques et économiques mais constituent également des choix moraux et de valeurs. Les auteurs considèrent que les préoccupations éthiques devraient être intégrées dans les modèles coût / efficacité et les analyses.

Quant au principe de précaution, peut-il apporter des éléments utiles dans le management des risques liés à la transfusion ? Les auteurs s'attachent à la définition du principe de précaution (définition stricte, usage du terme). Ils exposent plusieurs éléments: intérêt du principe de précaution pour les maladies émergentes, application de ce principe dans des situations incertaines, à certains risques. Les auteurs mettent en avant la différence au niveau conceptuel entre précaution et prévention, l'une s'adressant au risque inconnu, l'autre au risque connu.

Enfin, ils proposent quelques considérations générales :

- Pour « l'approche précaution », les mesures basées sur le principe de précaution ne devraient être maintenues que si l'information scientifique est incomplète et elles devraient être périodiquement revues et amendées.
- Les analyses de coût/bénéfice et de coût/efficacité devraient inclure des considérations éthiques.
- Les tests de dépistage chez les donneurs diffèrent profondément du dépistage pratiqué dans le seul intérêt de l'individu puisque le receveur doit être protégé.
- La sécurité transfusionnelle est l'objectif d'un processus d'élaboration de décision visant l'optimisation, le risque zéro étant un objectif non atteignable.

Pierre MONCHARMONT