

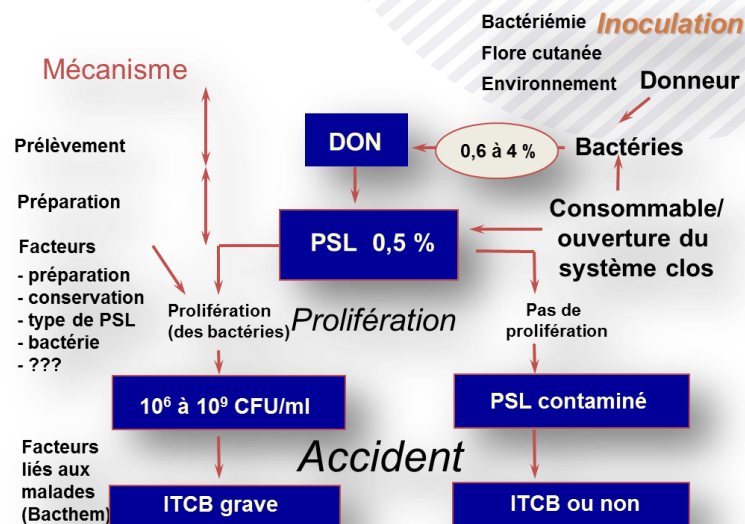
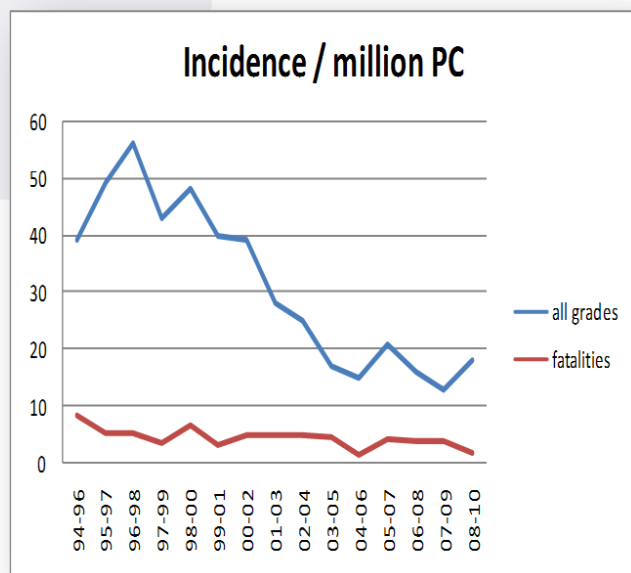


TRANSFUSION DE PLAQUETTES: déploiement de l'atténuation des pathogènes en IDF

Dr A. François / Dr R. Djoudi- EFS Ile de France

CONTEXTE

Le risque bactérien en nette régression, demeure un risque grave en France (1dcd /an)



Bruneau C. Transfusion 2000 / Lieby DA. Transfusion 1997 / Stoeterboek AM. Vox Sang 1997 / Liu HW. Vox Sang 1999

P.Morel. 2012 présentation EFS

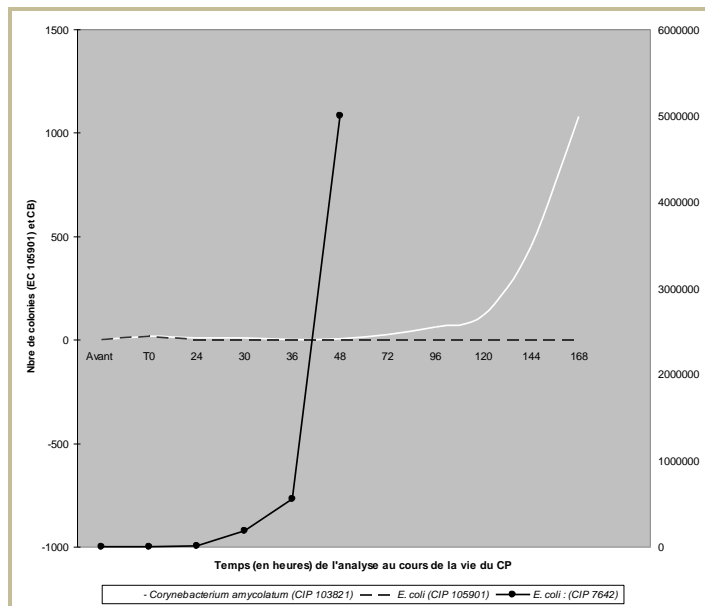
Méthodes de réduction du risque bactérien:

- Atténuation des pathogènes pour les plaquettes: Intercept, Mirasol, UVC
- Dépistage bactériologique: *Bact alert*, BDS, PGD test, FACS, bio.mol, oxymétrie,...

Dépister ou « inactiver » ?

- Choix « dépister »: USA (x2), Royaume Uni, Pays Bas,...
- Choix « inactiver»: Suisse, Belgique, ...

DÉPISTER OU « INACTIVER »?



P. Morel. 2012 présentation EFS

Hemovigilance monitoring of platelet septic reactions with effective bacterial protection systems

Richard J. Benjamin,¹ Thomas Braschler,² Tina Weingand,³ and Laurence M. Corash¹

TABLE 2. UK SHOT reports of PCs involved in suspected STRs from 2006 to 2016²³

Year	No. of platelet units distributed	Excluded*	Ruled out†	Indeterminate/undetermined‡	Definite sepsis	Possible sepsis	Near miss§
2006	259,654		14	0	2	0	0
2007	255,474		3	0	1	0	1
2008	258,419		7	1	6	0	1
2009	266,312		13	3	4	0	3
2010	246,962		30	2	0	0	3
Total	1,286,821		67	6	13	0	8
2011	260,278	77	28	1	0	0	0
2012	268,565	70	27	2	0	0	0
2013	268,630	75	28	0	0	0	2
2014	274,623	56	36	1	0	0	2
2015	273,695	87	19	3	1	1	0
2016	306,970	85	14	5	0	0	4
Total	1,652,761	450	152	12	1	1	8

* Suspected STRs were excluded by the lack of bacteria in the PC product and/or negative patient cultures.
 † Ruled out suggests that there was no evidence that the transfusion was the cause of the infection.
 ‡ Indeterminants were cases in which an STR could not be ruled out because of the possibility of retrograde contamination of the PC after connection to an infusion set or by a lack of the PC bag available to culture.
 § Near misses occurred when the PC was noted to have an abnormal appearance before connection of the infusion set to the bag.

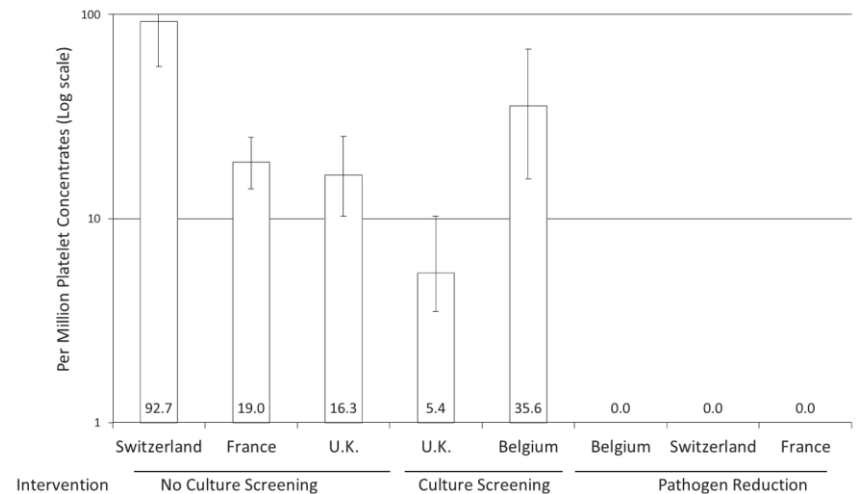


Fig. 1. Rates per million (95% CIs) of bacterial contamination of PCs identified by STR or detected by surveillance before transfusion and reported to national HV programs. HV reports with zero STRs are shown as zero rates per million.

CONTEXTE FRANCE

Historique: une méthode d'atténuation des pathogènes introduite en Alsace en 2006 et à la Réunion (CHIK) puis aux Antilles (risque arboviral)

Evaluations EFS des techniques de réduction du risque bactérien

- Etude EFAIBE (2014 *Bactalert*) + évaluation dispositif extemporané *PGD*

Initial reactive and confirmed positive rates
Cumulative April 2014 - October 2014 (10 22 14)

PCs	Number	Initial Reactive results	Initial Reactive rates	Confirmed Positive results	Confirmed Positive rate	False positive results (C) *	False positive results (C) : RATE	False positive results (M)	False positive results (M) : Rate	False positive results	False positive results : RATE
Apheresis	3586	12	0,33%	1	0,03%	0	0,00%	11	0,31%	11	0,31%
Pooled	4381	4	0,09%	2	0,05%	0	0,00%	2	0,05%	2	0,05%
Total	7967	16	0,20%	3	0,04%	0	0,00%	13	0,16%	13	0,16%

*C = bottle contamination / **M = False positive résultats due to BacT/ALERT (No bacteria)

- Etude IPIPY 2015: étude de faisabilité méthode Intercept (*amotosalen/ UVA*)

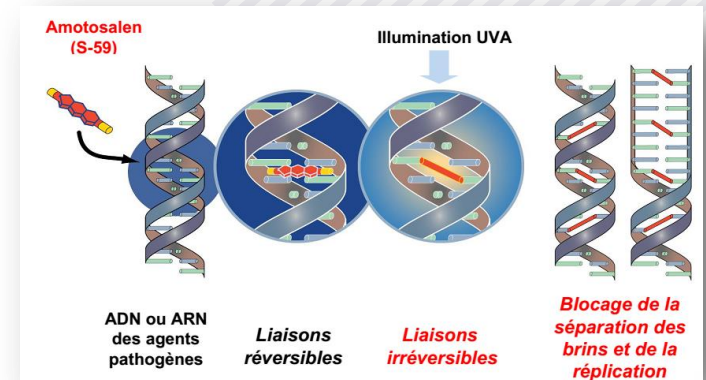
Décision de la ministre de la santé en 2017: mise en place de la technique Intercept

Avec prise en compte du risque arboviral (CHIK, ZIKA, DENGUE, WNV...) dans certaines régions

PRINCIPES DE LA TECHNIQUE INTERCEPT

Mise en contact des CP avec agent intercalant de synthétique de l'ADN/ARN (amotosalen) puis illumination (UVA):

- Actif contre les bactéries, certains virus (dont CMV) et parasites (dont plasmodium)
- Action sur les lymphocytes (inhibe prolifération = prévention *GvH*)



The INTERCEPT Blood System for Platelets

Large Volume (LV) Processing Set

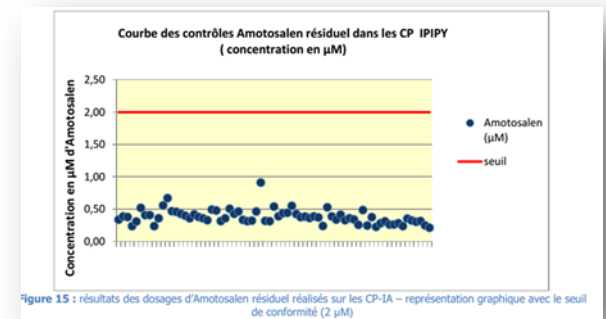
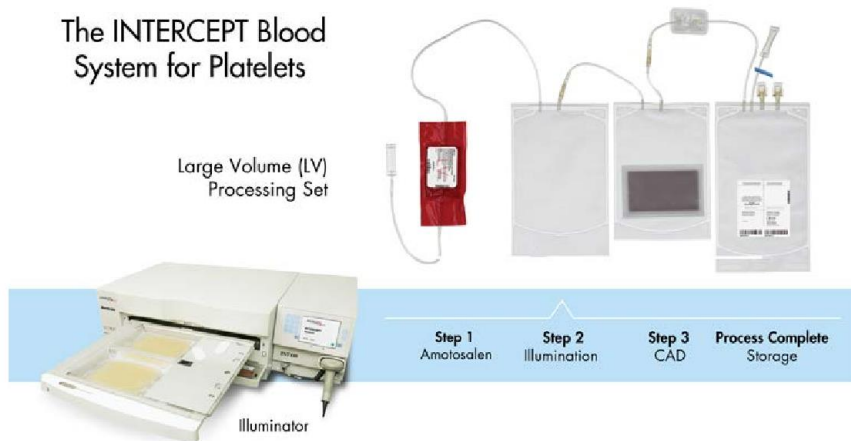


Figure 15 : résultats des dosages d'Amotosalen résiduel réalisés sur les CP-IA – représentation graphique avec le seuil de conformité (2 µM)

QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE LA TECHNIQUE INTERCEPT ?

La méthode est efficace:

- contre les bactéries (sauf certaines sous formes sporulées)
- contre les virus enveloppés mais moins contre les virus nus (*Parvo B19*) voire pas du tout (*VHE, VHA*)
- contre les parasites (*plasmodium, babésia, trypanosomia*)

Table 2 Viral Reduction (Enveloped)⁵⁻⁸

Table 3 Viral Reduction (Non-Enveloped)⁵

Pathogen	Log ₁₀ Reduction (pfu/mL) ^a
Calicivirus (model non-enveloped virus)	2.1
Adenovirus	≥4.9
Blue tongue virus (model non-enveloped virus)	4.4

^a Based on input titer and post-treatment titer in 1 mL

Table 5 Protozoa Reduction⁹⁻¹¹

Pathogen	Log ₁₀ Reduction (pfu or cfu/mL) ^a
<i>Plasmodium falciparum</i>	≥5.6
<i>Babesia microti</i>	≥4.9
<i>Trypanosoma cruzi</i>	≥5.3
<i>Leishmania mexicana (metacyclic promastigote stage)</i>	≥5.0

^a Based on input titer and post-treatment titer in 1 mL

Table 4 Bacterial Reduction⁴

Pathogen	Log ₁₀ Reduction (cfu/mL) ^a
Gram-Negative Bacteria	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5.8
<i>Escherichia coli</i>	≥6.3
<i>Serratia marcescens</i>	≥6.7 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥3.9
<i>Salmonella choleraesuis</i>	6.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	5.5
<i>Yersinia enterocolitica</i>	≥5.9
Gram-Positive Bacteria	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≥6.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥5.4
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥6.3 ^b
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	≥5.3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≥6.8 ^b
<i>Bacillus cereus (vegetative)</i>	≥5.5
<i>Bacillus cereus (spore forming)</i>	3.7 ^b
Anaerobic Gram-Positive Bacteria and Spirochete Bacteria	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	≥6.0
<i>Propionibacterium acnes</i>	≥6.5
<i>Clostridium perfringens (vegetative)</i>	≥6.5
<i>Lactobacillus species</i>	≥6.4
<i>Treponema pallidum</i>	≥6.4
<i>Borrelia burgdorferi</i>	≥6.8

^a Based on input titer and post-treatment titer in 1 mL

^b Based on culture of full platelet unit (300 mL)

IMPACTS DE LA MISE EN PLACE DE LA TECHNIQUE DANS LES ETS (RÉSULTATS ÉTUDE IPIPY)

La mise en œuvre de la technique a été complexe:

- **Collecte et don de sang:** paramétrage des séparateurs (CPA), nouveaux DMU
- **RH:** formation du personnel, qualification/habilitation
- **Immobiliers:** modification des locaux
- **Logistique :** navettes collecte → plateau de préparation → sites de délivrance
- **Documentaire:** nouvelles procédures dans le système qualité
- **Contrôle Qualité:** mesure amotosalen résiduel
- **Informatique:** nouveaux paramétrages

Impacts sur les CP : MCPS et CPA

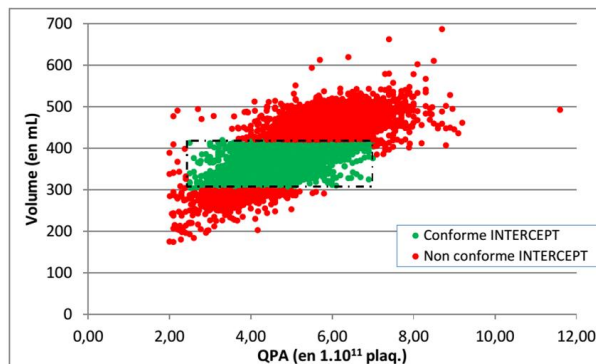


Figure 5 : Répartition des non conformités des CPA prélevés en 2014 par rapport aux spécifications INTERCEPT CERUS en termes de QPA et de volume (n = 8561).

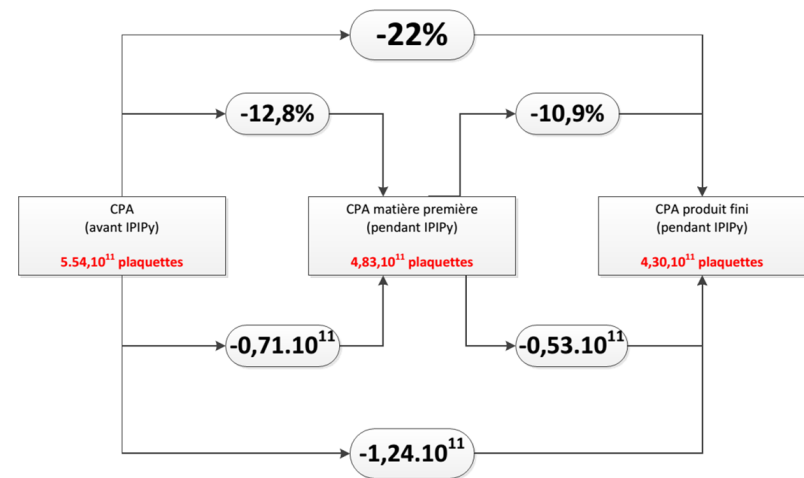


Figure 14 : représentation synoptique de la perte de QPA constatée sur les CPA

RÉSULTATS ÉTUDE IPIPY

Conclusion de l'étude comparative (organisation identique entre période non IA dite de référence et période IA)

Comparé à la période de référence 1 :

- Les patients IPIPy ont reçu plus de CP (+11%)
- Les CP-IA transfusés ont une QPA plus petite (-13%)
- La QPA cumulée moyenne délivrée par patient est légèrement inférieure (-3%)
- L'intervalle entre deux transfusions consécutives est légèrement inférieur (-2%)
- Le nombre de CGR transfusés dans les 7 jours après transfusion de CP légèrement inférieur (-2%)
- Les âges moyens des CPA et MCPS délivrés sont légèrement inférieurs (-3% et -4%)

La qualité intrinsèque des CP ne semble pas être altérée.

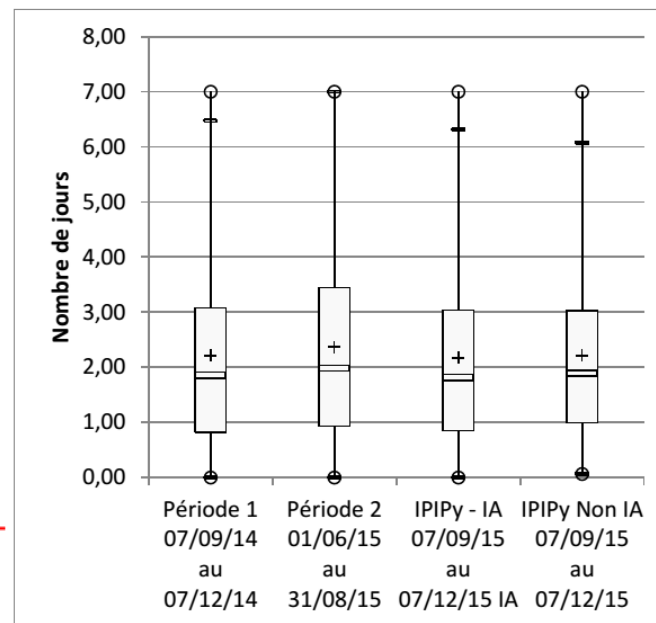


Figure 18 : Intervalle de temps entre deux transfusions consécutives de CP, exprimé en jours. Représentation graphique.

Total CP transfusés: 7500 CP

ESSAIS CLINIQUES ET MÉTA-ANALYSE

- Neuf études importantes INTERCEPT vs NON TRAITES dont principales RCT : *Van Rhenen 2003, Mc Cullough 2004, Janetzko 2005, Kerkhoffs 2010, Lozano 2011, Rebullà 2017*
- Étude EFFIPAP: essai clinique randomisé contrôlé en France (en cours de publication) 850 p, 3 bras, objectif primaire: saignements grade ≥ 2 .
- Une méta-analyse *juillet 2017 Cochrane* dont les principales conclusions:

Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding (Review)

Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ, Murphy MF

- Pas de preuve sur la survenue plus fréquente de saignements (grade 2 OMS>2)
- Pas de différence sur la survenue plus fréquente d'effets indésirables cliniques
- Plus de risque de développer un état réfractaire (*pb* définitions variables suivant études)
- Rendement transfusionnel (CCI 24h) diminué (moyenne 15 %)
- Raccourcissement intervalle transfusionnel (mais différences Intercept et Mirasol)

ETUDES RETROSPECTIVES

Des études rétrospectives publiées et l'expérience de la Suisse ne semblent pas en faveur d'une augmentation de la consommation plaquettaire

TABLE 5. PLT transfusion support for hematology patients before and after adoption of pathogen inactivation treatment of PLT components

Parameter	Control*	Test*	p Value
Number of patients (n)	272	276	
Periods of PLT support (n)	3.7 (4.6)	4.1 (6.9)	0.40
Duration of support (days)	31.6 (42.6)	33.1 (47.9)	0.70
Transfusions/patient (n)	20.8 (27.1)	24.2 (30.5)	0.17
Transfusions/day of support (n)	0.8 (0.4)	0.8 (0.3)	0.13
Total dose/patient (10 ¹¹)	87.3 (115.4)	88.1 (111.6)	0.93
Dose per day of support (10 ¹¹)	3.2 (1.4)	3.0 (1.3)	0.12

* Data presented as mean (SD).

Belgique

Osselaer JC. Transfusion 2009; 49(7):1412-22

Tableau 2
Concentrés plaquettaires transfusés aux patients d'oncohématologie à l'Établissement français du sang (EFS)-Alsace.

	Concentrés plaquettaires ^a (100 % plasma) 1/1/2003–1/2/2004 100 %	Concentrés plaquettaires Intercept ^{®b} (35 % plasma + 65 % Interso [®]) 1/9/2006–1/8/2007 100 %	p
<i>Patients (n)</i>	671	699	
<i>Unités de concentrés plaquettaires transfusées (n)</i>	5816	7675	
Moyenne/patient	8,7 ± 12	11,0 ± 20	0,01
Médiane/patient	4	4	
Minimum–maximum/patient	1–103	1–264	
<i>Dose totale de plaquettes × 10¹¹</i>			
Moyenne/patient	45,3 ± 62,8	46,1 ± 86,1	0,85
Médiane/patient	21,6	18,4	
Minimum–maximum/patient	0,8–536	1,5–1,189	
<i>Nombre d'unités de concentrés de globules rouges transfusées</i>			
Moyenne/patient	15,2 ± 16,5	13,6 ± 18,4	0,10
Médiane/patient	9	8	
Minimum–maximum/patient	0–93	0–272	

^a Unité de concentré plaquettaire : 5,2 × 10¹¹ plaquettes.

^b Unité de concentré plaquettaire Intercept[®] : 4,2 × 10¹¹ plaquettes.

France

Cazenave JP, TCB 2011; 18: 478-84

MISE EN ŒUVRE DE LA TECHNIQUE EN IDF

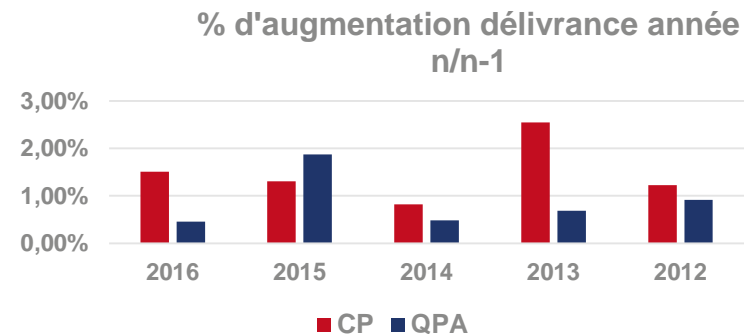
Calendrier national

- Depuis le 2/11/17 (CPA), le 6 /11 (MCPS), traitement de tous les CP par Intercept
- Une seule exception, les CPA congelés (phénotypés HPA et/ou HLA)

Adapter la production de CP aux besoins :

- Activité transfusionnelle plaquettaire IDF

	n CP délivrés/distribués	QPA en 0,5 10 ¹¹
2016	69 981	485 800
2015	68 942	483 600
2014	68 054	474 700
2013	67 498	472 400
2012	65 821	469 170
2011	65 025	464 900

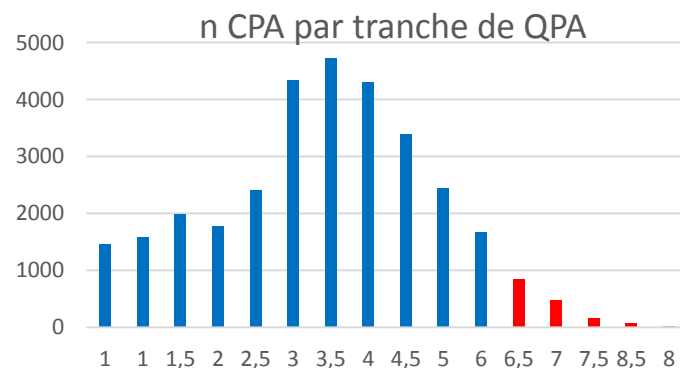
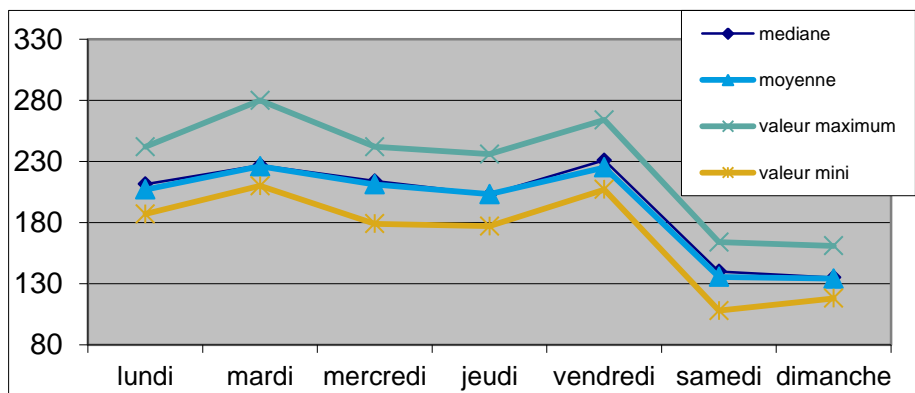


ETS IDF: ≈23% des cessions nationales (306123 en 2016)

Augmentation des cessions ≈ 1% par an en CP (nationale 0,6% 2016), 0,8% en QPA

IMPACTS SPÉCIFIQUES EN IDF

- IDF / national: 21 % des receveurs, 23% des CP délivrés
- Composante pédiatrique importante (12% des patients)
- 10% des CPA délivrés sont phénotypés HLA compatibles
- Suivi de données depuis 2008 montrant une variabilité importante:



Non spécifiques mais:

- Perte de 13% en QPA en production
- Décalage de libération des MCP de 19H au lendemain 11 h

IMPACT SERVICES CLINIQUES

➤ Prescription

Pas de modification des pratiques pour les doses à transfuser

Recommandations HAS 2015

AE La posologie habituelle est de $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids.

En situation néonatale, la posologie souhaitée est de $0,1$ à $0,2 \times 10^{11}$ plaquettes par kg de poids. Dans tous les cas, c'est le site de délivrance qui choisira le produit le plus adapté en fonction des disponibilités et des facteurs influençant la recirculation (cf. 1.6).

➤ Contrôles à réception

La transformation « irradié » (prévention de la GvH) disparaît et n'est plus nécessaire . Une mention a été ajoutée sur l'étiquette du CP:

« CP ayant subi un traitement d'inactivation des Lymphocytes T, autorisé pour un protocole irradié »

➤ Surveillance

Aucune modification, même du bilan, en cas de survenue d'un EIR évocateur d'IBTT : maintien des examens bactériologiques

INDICATEURS DE SUIVI NATIONAUX ET RÉGIONAUX

Suivi national quotidien (production, stock et délivrance)

- Etats des stocks CP par région 3 fois /jour (seuils d'alerte)
- Etats du nombre de CP produits par région, par type et QPA moyenne par CP
- Etats des CPA et MCP délivrés et QPA moyenne par produit délivré

Indicateurs de suivi d'évolution

- QPA moyenne cumulée délivrée par patient / nombre de CP par patient
- Intervalle de temps entre 2 transfusions de CP (jours) pour les patients recevant des transfusions itératives
- Histogramme des âges des CP délivrés
- % de délivrances nécessitant plus d'un CP pour correspondre à la dose à recommandée
- Nombre d'événements indésirables receveur

PREMIERS CONSTATS

Fortement impactant, ce projet nécessite un temps d'adaptation et de stabilisation

PROBLEMES

1-CPA plus « petit »: $-0,8 \times 10^{11}$ au lieu de $-0,4 \times 10^{11}$ pour avoir un bon IT



2-Don de sang total en forte baisse par rapport aux prévisions: déficit de 10 à 20 MCPS/ jour

Maximum de DMU quintuples (90%)
Action tout azimut recrutement médecins de collecte
(difficultés majeures)
Actions régionales marketing en synergie avec
campagne nationale

3- Plastique des poches glissants (poches endommagés sur les agitateurs donc pertes de CP)

Déclaration de matériovigilance
Positionnement optimal des poches sur les agitateurs
(réflexion nationale)

4-Réorganisation activité prélèvement CPA car décalage et derniers donneurs avant 16h30-17h et de produits finis en préparation

Actions marketing plus ciblée sur des donneurs pour les CPA

5- Stocks tendus en CP particulièrement les mardis et mercredis: décalage TRT IA MCPS et disponibilité moins fluide (HDJ matin)

Augmentation des CPA prélevés par jour tous les jours
Augmentation dons de ST le dimanche et aphèreses le lundi

CONCLUSION

Mise en œuvre d'une méthode de prévention du risque bactérien !

Le déploiement complexe de la méthode *Intercept*:

- Produit nouveau pour la plupart des ETS
- Mise en œuvre nationale et simultanée
- Volonté d'offrir le même service aux établissements de santé
- Nécessité de coordonner tous les acteurs

Des impacts significatifs et/ ou à surveiller

- Impacts sur la gestion du stock (prépa/ arrivée/cessions)
- Impacts sur les CP produits
- Impacts sur le rendement transfusionnel
- Surveillance: nombre de CP délivrés, QPA par patient, tolérance

Une phase difficile de mise en œuvre qui reste à consolider

MERCI

CONTACTS

rachid.djoudi@efs.sante.fr

anne.francois@efs.sante.fr

Toutes les unités de distributions délivrances EFS Ile de France




efs.sante.fr