




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com

TRANSFUSION
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Transfusion Clinique et Biologique 18 (2011) 53–61

Séance plénière

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

Photochemical inactivation of pathogens in platelets and plasma: Five years of clinical use in routine and hemovigilance. Towards a change of paradigm in transfusion safety

J.-P. Cazenave

Établissement français du sang Alsace, 10, rue Spielmann, BP 36, 67065 Strasbourg cedex, France

Résumé

La transfusion des produits sanguins labiles demeure une thérapeutique essentielle, efficace et vitale, en l'absence d'alternative thérapeutique. La transmission d'agents infectieux pathogènes par la transfusion du sang, des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang a toujours été redoutée à juste titre par les malades et les médecins. L'inactivation photochimique des concentrés plaquettaires et du plasma, par une technique associant l'amotosalen et les UVA, a été utilisée pendant cinq ans dans une région française pour toute la population et sur un large spectre de patients, avec efficacité et sécurité. Il semblerait opportun de mettre en place les produits sanguins labiles ayant subi une inactivation des pathogènes par une technique qui a déjà été approuvée réglementairement et de ne pas attendre un système parfait étendu aux concentrés de globules rouges. La mise en place universelle de l'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins labiles est une étape majeure et clé de la sécurité infectieuse en transfusion.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Transfusion sanguine ; Plaquettes ; Plasma sanguin ; Agents pathogènes ; Inactivation des pathogènes ; Amotosalen ; Intercept ; Essais cliniques ; Hémovigilance

Abstract

The transfusion of labile blood products is vital and essential for patients in absence of alternative treatment. Patients and doctors have always feared transfusion-transmitted infections by blood, blood components and blood-derived drugs. Photochemical inactivation of platelet concentrates and plasma, using a technique associating amotosalen and UVA, has been used for five years in a French region for the whole population and a large spectrum of patients, with efficacy and safety. It would seem wise to introduce labile blood products, submitted to pathogen inactivation by a technique already approved by a regulatory agency and not to wait for a perfect system including red blood cells concentrates. Universal implementation of pathogen inactivation in labile blood products is a major and key step to improve safety against infection in transfusion.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Blood transfusion; Blood platelets; Blood plasma; Pathogens; Pathogen inactivation; Amotosalen; Intercept; Clinical trials; Hemovigilance

1. Introduction

La transfusion sanguine a pris un essor considérable à la suite de la découverte des groupes sanguins érythrocytaires ABO, puis du système Rhésus au début du xx^e siècle. Ces découvertes ont

permis d'éviter les risques majeurs d'incompatibilité immunologique transfusionnelle grave chez le receveur. La transfusion du sang et celle de ses composants labiles isolés (concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, plasma frais congelé) et des médicaments préparés industriellement à partir de *pools* de centaines de plasma (albumine, immunoglobulines intraveineuses, facteurs de la coagulation) sont des thérapeutiques indispensables, efficaces et vitales. Le plus souvent il

Adresse e-mail : jeanpierre.cazenave@efs-alsace.fr

n'existe pas d'alternative thérapeutique. En France, des millions de malades doivent la vie à la transfusion sanguine. Mais depuis que la transfusion existe, les malades et ceux qui les soignent ont toujours redouté outre les risques immunologiques, les risques infectieux qui lui sont associés [1].

Les risques de transmission d'agents pathogènes infectieux (bactéries, virus, parasites) aux malades qui reçoivent des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang sont essentiellement dus à la contamination initiale des donneurs de sang. Dans un passé récent, l'émergence des virus de l'hépatite B (VHB), de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) ont été la cause de tragédies humaines et d'un scandale sanitaire et politique sans précédent. Pour y faire face, le ministère de la Santé a réorganisé les 165 centres de transfusion sanguine français en les regroupant en 43 établissements dans une agence nouvellement créée, l'Agence française du sang (AFS) et en instituant par la loi du 14 janvier 1993 l'hémovigilance, qui assure une traçabilité obligatoire chez tous les donneurs et les receveurs. Ultérieurement, l'AFS a cédé la place à un établissement public national, l'Établissement français du sang (EFS), et l'hémovigilance est passée sous le contrôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour éviter des conflits d'intérêts. Il s'en est suivi le renforcement et la mise en place de mesures préventives, médicales, biologiques, épidémiologiques dans la préparation des produits sanguins labiles pour réduire le risque infectieux. Ces mesures ont considérablement amélioré la sécurité transfusionnelle à un niveau jamais atteint auparavant. Le risque résiduel actuel de transmission par transfusion est devenu très faible pour les virus pathogènes majeurs, VHB, VIH et VHC, qui sont testés et il est inférieur de 1 pour 1 000 000 à 1 pour 8 000 000. Il persiste néanmoins un risque potentiel et ces mesures réactives de prévention ne prennent pas en compte la reconnaissance du risque suivant à venir et le temps de mise en place de la parade.

L'introduction du principe de précaution préconise qu'en face des situations d'incertitude scientifique, la possibilité d'un risque doit être prise en considération en l'absence de preuve du contraire et qu'il s'en suit qu'il est nécessaire de prendre des mesures pour faire face à des risques potentiels graves. Ainsi, l'inactivation/réduction des pathogènes dans les produits sanguins labiles accompagne ce changement de paradigme en transfusion, où la prévention de la transmission des maladies infectieuses devient proactive au lieu d'être réactive [2,3]. Au début, la mise en place de l'inactivation des pathogènes peut s'avérer coûteuse et complexe pour la préparation des produits sanguins labiles, mais ultérieurement efficace sur le plan financier, comme cela s'est avéré pour les médicaments dérivés du sang.

La conférence internationale de consensus de Toronto, qui a discuté de la mise en place de l'inactivation des pathogènes des produits sanguins labiles, a conclu que la surveillance active ne peut pas prévoir le risque de transmission d'agents pathogènes émergents par transfusion et que ce type de risque implique une attitude proactive selon le principe de précaution [4,5]. Les recommandations de la conférence concernant l'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins labiles sont :

- la mise en place de l'inactivation des pathogènes pour tous les produits sanguins labiles ;
- la mise en place de l'inactivation des pathogènes ne doit pas attendre qu'elle soit disponible pour tous les produits sanguins labiles (plaquettes, plasma, globules rouges) ;
- l'inactivation des pathogènes doit être mise en place lorsque l'on dispose de méthodes sûres d'inactivation d'un large spectre d'agents pathogènes ;
- la transfusion des produits sanguins labiles ayant subi une inactivation des pathogènes doit être universelle pour tous les patients.

La mise en place universelle de l'inactivation des agents pathogènes dans les produits sanguins labiles est un objectif majeur, nécessaire et faisable pour améliorer la sécurité de la transfusion de ces produits vis-à-vis des maladies infectieuses transmissibles et les mettre au même niveau de sécurité que les médicaments dérivés du sang, qui ont tous subi une étape d'inactivation des pathogènes.

2. Méthodes d'inactivation des pathogènes

La sécurisation microbiologique par inactivation des pathogènes dans les produits thérapeutiques intraveineux administrés à l'homme et fabriqués par l'industrie pharmaceutique est utilisée depuis des décennies. Les solutions intraveineuses sont stériles et apyrogènes depuis les années 1950. Les solutions contenant des protéines sont difficiles à stériliser par des techniques simples comme la chaleur. L'albumine, qui dès sa production à partir du plasma, a pu être stérilisée par pasteurisation. Depuis les années 1990, le plasma et le plasma frais congelé peuvent être inactivés par solvant-détergent ou par le bleu de méthylène. Toutes ces méthodes d'inactivation des pathogènes appliquées au plasma ou aux protéines purifiées à partir du plasma n'entraînent pas de modifications suffisantes des principes actifs qui les rendraient inefficaces sur le plan fonctionnel, immunogènes ou toxiques. Ces produits dérivés du plasma sont des médicaments dérivés du sang approuvés réglementairement par l'Afssaps.

Il a fallu attendre les années 2000 pour pouvoir utiliser des techniques d'inactivation des pathogènes applicables aux produits sanguins labiles cellulaires qui permettent de conserver une survie et une fonction des plaquettes ou des globules rouges in vivo, compatibles avec une sécurité et une efficacité thérapeutique acceptables. Les concentrés de plaquettes peuvent subir une inactivation des pathogènes par au moins trois méthodes photochimiques utilisant les rayons ultraviolets, qui ont reçu un marquage de conformité européenne (CE) :

- la technique UVC (Theraflex-UV[®], Macopharma, France) ;
- la technique riboflavine + UV larges (Mirasol PRT[®], Caridian BCT, États-Unis) ;
- la technique amotosalen HCl + UVA (Intercept[®] Blood System, Cerus Europe BV, Pays-Bas).

Seule la technique Intercept[®] a été approuvée en France par l'Afssaps pour les CP en 2005 et pour le plasma frais congelé

en 2006. Dans les deux cas, les indications cliniques reconnues sont identiques à celles des produits, concentrés de plaquettes et plasma, non inactivés.

L'inactivation des pathogènes dans les concentrés de globules rouges s'avère plus difficile, mais possible par un procédé chimique utilisant un agent alkylant dégradable, le S-303 (Cerus, États-Unis). Cette méthode est en cours de développement clinique [6,7]. L'inactivation des pathogènes dans le sang total est loin d'être encore une réalité, malgré des essais préliminaires [7].

Les caractéristiques et les méthodes de préparation des produits sanguins labiles ayant subi une inactivation des pathogènes par l'une des trois techniques photochimiques utilisant les rayons ultraviolets ont été décrites et revues récemment [8–10].

3. Critères microbiologiques de l'inactivation des pathogènes

Toutes les techniques d'inactivation des pathogènes actuellement utilisées en France pour le plasma frais congelé et/ou les concentrés de plaquettes et qui ont été autorisées par l'Afssaps inactivent, de façon variable selon la technique, un grand nombre d'agents microbiens : bactéries, virus, parasites [9,10]. Mais toutes les techniques d'inactivation des pathogènes n'inactivent pas tous les agents pathogènes microbiens et pas avec la même efficacité de réduction du pouvoir infectieux. D'une manière générale, ces techniques ne sont pas ou sont peu efficaces sur les spores bactériennes, les virus non enveloppés et les prions pathologiques.

La technique Intercept[®] est la seule technique d'inactivation des pathogènes ayant un marquage CE de classe 3, approuvée par l'Afssaps pour usage clinique en France. Elle inactive un large spectre d'agents pathogènes tels que les virus enveloppés et non enveloppés, les bactéries gram négatif, gram positif aérobiques et non aérobiques, les parasites, les spirochètes entraînant une réduction de l'infectivité de l'ordre de 5 à 6 log₁₀ [9,10]. Elle inactive également avec la même efficacité les virus intracellulaires comme le VIH, les virus lymphotropes HTLV 1 et 2, le cytomégalovirus (CMV) et le VHB administré in vivo au chimpanzé. En outre, l'inactivation des lymphocytes T résiduels est supérieure à 5 log₁₀ et la technique dégrade plus de paires de base (1:83) que l'irradiation par rayonnement gamma (1:37 000). Elle prévient la réaction du greffon contre l'hôte chez les immunodéprimés et après greffe allogénique de cellules souches, ce qui permet de supprimer l'irradiation gamma des concentrés de plaquettes et du plasma inactivés [11,12].

4. Données épidémiologiques et inactivation des pathogènes

L'intervalle de temps qui sépare la reconnaissance d'un risque de maladie infectieuse et la mise en place d'un test de dépistage chez un donneur de sang peut varier de un à 30 ans [2]. Ainsi, pendant un intervalle de 30 ans, avant que l'on ait pu dépister le virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang, plus de 200 000 receveurs sont morts d'une hépatite B. Cet intervalle de temps n'a été que de 15 ans pour le virus de l'hépatite C, mais

néanmoins, on a estimé qu'entre 1970 et 1990 aux États-Unis, 4,8 millions d'hépatites C ont été transmises par transfusion provoquant 768 000 cas de cirrhose hépatique [13]. L'intervalle de temps va en diminuant, il n'a été que de un à quatre ans pour développer un test de dépistage du virus West Nile, mais il semble évident que l'industrie ne pourra pas suivre à temps et multiplier les mises au point coûteuses de tests de dépistage pour chaque nouveau pathogène émergent et pouvant contaminer les donneurs de sang. Il est alors bon de rappeler que les méthodes préventives d'inactivation des pathogènes sont la solution : l'albumine pasteurisée n'a transmis aucune infection aux receveurs en 60 ans d'utilisation, le traitement d'inactivation des pathogènes dans le plasma ou dans les fractions coagulantes par la technique solvant-détergent a arrêté net la transmission éventuelle et parfois mortelle du VIH, VHB et VHC par la transfusion de ces produits.

Les modifications épidémiologiques mondiales et les voyages font craindre l'apparition de virus et de parasites non testés nouveaux, émergents ou ré-émergents [10,14–16] : arbovirus (West Nile, chikungunya, dengue), coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère, virus influenza H1N1 et H5N1, rétrovirus (spumavirus du singe, virus lymphotropes HTLV-3 et -4, gamma rétrovirus de la leucémie murine xénotrope ou XMRV [17]), virus humain du syndrome de Kaposi de type herpès-8 ou HHV-8 [18], fièvre Q [19] du à *Coxiella burnetii*, *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas), *Plasmodium falciparum* (paludisme), *Babesia microti*, *Rickettsia*, pour lesquels il n'existe pas de test de dépistage facilement utilisable à grande échelle en transfusion.

Les modifications du climat, les migrations des oiseaux et les voyages ont pour conséquence l'extension des zones d'habitat des moustiques vecteurs (*Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*) des arbovirus dans le monde et la survenue de nouvelles épidémies dues au virus West Nile aux États-Unis et pouvant causer des morts par transmission après transfusion, dues au chikungunya à l'île de la Réunion et ayant entraîné l'arrêt des collectes de sang, enfin favorisant l'apparition de foyers épidémiques autochtones de chikungunya et de dengue dans l'Italie du Nord et le Sud de la France [20–24].

5. Cinq ans d'utilisation clinique de routine et d'hémovigilance en France

Aujourd'hui, tous les médicaments dérivés du sang transfusés en France pour une affection aiguë ou chronique (hémophilie) ont subi une ou plusieurs étapes d'inactivation des pathogènes. Jamais la sécurité microbiologique n'a été aussi importante et aucun cas de transmission d'un agent pathogène microbiologique n'a été rapporté par le département d'hémovigilance de l'Afssaps.

Depuis 2010, tout le plasma thérapeutique d'aphérèse est inactivé par l'une des trois techniques suivantes : solvant-détergent depuis 1992, bleu de méthylène et amotosalen depuis 2007 [25].

5.1. Concentrés plaquettaires inactivés par Intercept®

La stratégie de mise en place progressive de l'inactivation des pathogènes pour les concentrés de plaquettes s'est faite selon les recommandations de la conférence de Toronto [4,5] afin de pouvoir tester, dans des conditions de routine, la faisabilité de l'utilisation universelle de l'inactivation des pathogènes.

La technique amotosalen + UVA (Intercept®) a été retenue pour inactiver les concentrés de plaquettes provenant d'aphérèse ou de mélange de couches leucoplaquettaires issues de sang total. À l'heure actuelle, la production des concentrés de plaquettes Intercept® est implantée totalement dans quatre établissements régionaux et totalement pour le plasma Intercept® dans trois établissements régionaux et au centre de transfusion sanguine des armées.

Depuis 2006, l'inactivation des concentrés de plaquettes par Intercept® a été mis en place en Alsace, comme site pilote, puis comme une région totalement convertie à l'inactivation des pathogènes. Cette phase a été précédée de cinq essais cliniques internationaux de phase 3, dont deux en Alsace sur les trois conduits en France, qui ont montré que la technique Intercept® était cliniquement sûre et efficace en termes d'augmentation des concentrations plaquettaires et d'hémostase après transfusion à des malades d'oncohématologie ayant une thrombocytopenie centrale secondaire à une chimiothérapie ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques [26–29]. L'EFS-Alsace a participé à la mise en place des concentrés de plaquettes Intercept® à l'EFS-île de la Réunion au cours de l'épidémie de chikungunya en 2006 [23] et en 2007, à l'EFS-Martinique et à l'EFS-Guadeloupe-Guyane au cours d'une épidémie de dengue et à cause d'une prévalence élevée de *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas).

L'expérience transfusionnelle d'utilisation universelle de l'inactivation des pathogènes par Intercept® en Alsace, une région de près de deux millions d'habitants, porte sur quatre ans et demi (9/5/2006–31/12/2010), au cours desquels 70 311 concentrés de plaquettes Intercept® (45 527 concentrés de plaquettes de mélange de couches leucoplaquettaires et 24 784 concentrés de plaquettes d'aphérèse) ont été transfusés. La mise en place technique et opérationnelle de l'inactivation des pathogènes n'a pas entraîné de modifications majeures de l'organisation et du personnel (un technicien supplémentaire) du laboratoire de préparation des produits sanguins labiles. Elle a permis d'améliorer la standardisation et la qualité des produits sanguins labiles [30].

Afin d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'emploi de solutions additives et d'Intercept®, nous avons fait une revue rétrospective de l'utilisation des concentrés de plaquettes, des concentrés de globules rouges et des événements aigus indésirables chez le receveur et qui sont à déclaration obligatoire auprès de l'Afssaps, au cours de trois périodes différentes d'environ un an, de janvier 2003 à août 2007 [31,32]. Les concentrés de plaquettes des deux premières périodes n'étaient pas inactivés (période 1 : concentrés de plaquettes dans 100 % de plasma et période 2 : concentrés de plaquettes en solution additive et 35 % de plasma); les concentrés de plaquettes de

la troisième période étaient inactivés par Intercept® en solution additive avec 35 % de plasma. Chaque période comprenait 1678 à 2069 patients sans exclusion, de 63 ans d'âge moyen et répartis en oncohématologie (50,5 à 58,1 %), chirurgie cardiaque (5,7 à 7,3 %) et médecine et chirurgie générales (36,3 à 43,6 %). Ils ont reçu 10 629 concentrés de plaquettes dans 100 % de plasma (période 1), 9151 concentrés de plaquettes en solution additive (période 2) et 13 241 concentrés de plaquettes Intercept® (période 3) et respectivement dans les trois périodes 24 693, 17 732 et 23 824 concentrés de globules rouges. Au cours des trois périodes, la dose administrée à chaque patient se conformait aux recommandations de l'Afssaps : $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes pour 7 kg de poids chez l'adulte et $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes pour 5 à 7 kg chez l'enfant. Les déclarations d'hémovigilance ont montré une diminution des événements aigus indésirables chez le receveur. La dose totale moyenne de concentrés de plaquettes Intercept® (période 3) nécessaire était de $27,0 \times 10^{11}$ plaquettes par patient et identique à celle des concentrés de plaquettes conventionnels non inactivés (période 1 = $26,9 \times 10^{11}$ plaquettes par patient; période 2 = $24,1 \times 10^{11}$ plaquettes par patient). Cette dose totale a pu être calculée, car la quantité de plaquettes dans chaque concentré de plaquettes est mesurée par comptage. Ainsi, durant cette période d'un an, il n'a pas été observé d'augmentation de l'utilisation des concentrés de plaquettes Intercept® par rapport aux deux périodes précédentes d'un an où des concentrés de plaquettes conventionnels en plasma ou en solution additive et n'ayant pas été inactivés ont été transfusés. Cette efficacité hémostatique est obtenue avec des doses totales de plaquettes transfusées identiques dans les trois groupes. De plus, il n'y a pas d'augmentation significative du nombre de concentrés de globules rouges transfusés dans ces trois groupes au cours de périodes d'un an.

Afin de mieux caractériser l'utilisation des concentrés de plaquettes chez des malades plus intensément transfusés, nous avons examiné dans l'étude précédente deux sous-groupes de patients thrombopéniques d'oncohématologie et présentant un risque hémorragique plus élevé. Il n'y a pas d'impact significatif de l'utilisation des concentrés de plaquettes Intercept® (période 3) sur la dose totale de plaquettes ($46,1 \times 10^{11}$ plaquettes/patient) par rapport à la période 1 ($45,3 \times 10^{11}$ plaquettes/patient) et de concentrés de globules rouges transfusés par rapport aux pratiques antérieures utilisant des concentrés de plaquettes non inactivés [32].

Ces résultats favorables sur la sécurité et l'efficacité des concentrés de plaquettes Intercept® ont également été rapportés en Belgique dans une étude similaire [33].

Les interventions chirurgicales chez les malades atteints de maladie de Glanzmann, une thrombopathie héréditaire hémorragique sévère, posent un problème critique d'hémostase, en particulier en raison de la présence très fréquente d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine plaquettaire GP IIb–IIIa. Chez trois patients ayant subi une intervention chirurgicale (avulsion d'une molaire, césarienne, laparoscopie suivie de laparotomie pour kyste de l'ovaire), la transfusion de fortes doses de concentrés de plaquettes Intercept® a permis l'hémostase périopératoire et une cicatrisation normale, sans transfusion de

concentré de globules rouges dans les deux premiers cas et avec deux concentrés de globules rouges dans le dernier cas [34].

5.2. Plasma thérapeutique inactivé par Intercept®

La technique d'inactivation des pathogènes par amotosalen et UVA est applicable au plasma thérapeutique et utilise le même équipement d'illumination, ce qui facilite l'organisation du laboratoire et réduit le coût du processus. Le remplacement du plasma de quarantaine antérieurement utilisé a permis de constituer des stocks de 6000 unités de plasma inactivé toujours disponibles et ne provenant que de donneurs masculins, afin de réduire l'incidence du trali (*transfusion related acute lung injury*) chez les receveurs.

Le plasma thérapeutique d'aphérèse frais congelé inactivé par Intercept® est exclusivement utilisé en Alsace depuis 2007. Au cours des quatre dernières années, environ 77 000 unités (200 mL) de plasma frais congelé inactivé par Intercept® ont été transfusées (chez des enfants de 0 à trois ans [3,5 %], de trois à 17 ans [2,8 %] et chez des adultes [94,2 %]). Il est prescrit dans toutes les indications réglementairement autorisées par l'Afssaps : déficits congénitaux rares en facteurs de coagulation pour lesquels il n'existe pas de médicaments dérivés du sang, déficits complexes acquis en facteurs de la coagulation et échanges plasmatiques thérapeutiques.

Nous avons comparé rétrospectivement sur un an les échanges plasmatiques réalisés au cours de microangiopathies thrombotiques (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique). En 2006, cinq malades ont reçu $22,1 \pm 21,7$ L de plasma frais congelé au cours de $12,2 \pm 11,4$ séances d'échange plasmatique. En 2007, 11 malades ont reçu $33,2 \pm 44,9$ L de plasma frais congelé inactivé par Intercept® au cours de $16 \pm 20,7$ séances d'échange plasmatique. Il n'y avait pas de différence statistique dans le volume de plasma ($p = 0,61$) et le nombre d'échanges ($p = 0,71$) au cours des deux périodes. Aucune rechute n'a été observée et aucun effet secondaire indésirable (réactions allergiques, trali) n'a été déclaré.

Une autre étude rétrospective observationnelle a permis de comparer pendant deux ans les volumes de plasma frais congelé transfusés (2005–2006) et les volumes de plasma frais congelé inactivé par Intercept® (2008–2009) au cours des sept jours suivant une transplantation hépatique. Les volumes de plasma transfusés dans les deux périodes n'étaient pas différents ($p = 0,507$) : 170 transplantés ont reçu 2204 ± 3619 L de plasma frais congelé et 130 transplantés ont reçu $1978 \pm 0,618$ L de plasma frais congelé inactivé par Intercept®. Il n'y a pas eu d'évènement indésirable déclaré.

5.3. Cinq années d'hémovigilance active

La transfusion en routine des concentrés plaquettaires et du plasma inactivés par Intercept® en France a été accompagnée dès son introduction par une hémovigilance active, telle que le permet la déclaration obligatoire à l'Afssaps de toutes les transfusions (99,5 % d'efficacité).

L'utilisation universelle en routine pendant cinq ans des concentrés de plaquettes et du plasma frais congelé inactivés par Intercept® dans une population étendue (jeunes enfants, adultes, sujets fragiles ou immunodéprimés ou âgés) n'a pas relevé d'effet toxique après des épisodes transfusionnels de courte durée ou chroniques pendant une ou plusieurs années. En particulier, les contrôles qualité de l'amotosalen résiduel dans les concentrés de plaquettes Intercept® ($n = 718$; $0,38 \mu\text{M}$) ou le plasma frais congelé inactivé par Intercept® ($n = 273$; $0,66 \mu\text{M}$) étaient inférieurs à la norme autorisée de ne pas être supérieurs à $2 \mu\text{M}$. La technologie n'a pas entraîné d'accidents allergiques secondaires à la formation de néoantigènes dus à l'amotosalen.

Les premières études d'hémovigilance active de la transfusion de concentrés de plaquettes Intercept® concernaient trois EFS régionaux (Alsace, Auvergne-Loire, Bretagne) et démontraient une bonne tolérance et que les réactions transfusionnelles aiguës étaient peu fréquentes et de faible gravité [35].

La mise en place en urgence de l'inactivation des concentrés de plaquettes par Intercept® à l'EFS-île de la Réunion au cours de l'épidémie de chikungunya en 2006 s'est accompagné d'une diminution de près de 50 % des réactions transfusionnelles aiguës, en particulier chez les enfants [23].

Au cours de l'étude observationnelle rétrospective menée en Alsace portant sur trois périodes d'un an, les déclarations d'hémovigilance ont montré une diminution significative d'environ 40 % des événements aigus indésirables chez le receveur, essentiellement à type de fièvre, frissons, allergies, pour les périodes 2 et 3 [32]. Cet effet bénéfique est en grande partie dû à l'utilisation de la solution additive de remplacement du plasma dans les concentrés de plaquettes Intercept®. L'inactivation des pathogènes a permis de supprimer la recherche du CMV et de l'irradiation γ des concentrés de plaquettes Intercept® destinés aux malades pédiatriques, immunodéficients ou greffés/transplantés sans observer d'infection à CMV ou de réaction de greffon contre hôte.

La fréquence des incidents bactériens transmis par transfusion, d'imputabilité 2 à 4 a été étudiée d'après les rapports annuels d'hémovigilance publiés par l'Afssaps de 2006 à 2009. Pendant cette période, l'EFS (à l'exception de la région Alsace) a délivré un nombre croissant de concentrés de plaquettes, qui n'ont pas subi de détection bactérienne, ni d'inactivation des pathogènes. Les 991 472 concentrés de plaquettes transfusés ont provoqué 31 incidents bactériens transmis par transfusion, soit 0,31 incidents sur 10 000 concentrés de plaquettes. Pendant la période allant de septembre 2006 à septembre 2010 les 67 571 concentrés de plaquettes Intercept® n'ont provoqué aucun incident bactérien transmis par transfusion, soit zéro incident sur 10 000 concentrés de plaquettes Intercept®. Durant cette même période de 2006 à 2010, les 250 concentrés de plaquettes Intercept® arrivés à expiration ont été mis en culture bactérienne aérobie et anaérobie et examinés à 48 heures et à dix jours. Aucune culture n'était positive. Il semblerait que la mise en place de l'inactivation par Intercept® ait réduit la fréquence des incidents bactériens transmis par transfusion en Alsace par rapport aux autres régions.

Une première étude d'hémovigilance active, concernant 3232 malades (2884 adultes, 160 enfants, 118 petits-enfants)

hospitalisés en hématologie, chirurgie et médecine et transfusés par le plasma frais congelé inactivé par Intercept[®], a montré la bonne tolérance clinique du produit. Ces malades ont reçu 19 069 unités de 200 mL de plasma frais congelé inactivé par Intercept[®] au cours de 7843 transfusions. Parmi les huit réactions transfusionnelles aiguës rapportées au cours des 7843 transfusions, cinq étaient de gravité 1 et trois de gravité 2 ou 3. Aucun décès ou trali n'a été rapporté [25].

Les transfusions de plasma frais congelé inactivé par Intercept[®], au cours de ces quatre dernières années en France, sur une large population semblent très bien tolérées en routine. Aucun cas de décès, d'allergie ou de trali n'a été rapporté.

6. Conclusions

Les risques de transmission d'agents pathogènes infectieux aux malades qui reçoivent des produits sanguins labiles persistent malgré la mise en place préventive de mesures médicales et biologiques de sélection. Le risque résiduel de transmission d'une infection pour les virus majeurs testés (VHB, VIH, VHC, HTLV) est, en France, très faible. Néanmoins, il persiste un risque pour ces virus majeurs lié à la fenêtre sérologique, à un faible nombre de copies, à des mutations non détectées, aux erreurs techniques. Par ailleurs certains virus connus (CMV, parvovirus B19) ne sont pas testés systématiquement et les virus émergents ou ré-émergents (VWN, dengue, virus du chikungunya, virus de type herpès par exemple) ne sont pas dépistés dans les zones à risque par manque de tests pouvant être utilisés à grande échelle. L'inactivation virale par diverses méthodes physico-chimiques des médicaments dérivés du sang a démontré que seule une attitude proactive peut prévenir la transmission d'une infection et arrêter l'extension des pathogènes infectieux anciens ou émergents, même ceux dont la nature n'est pas connue.

Jusqu'à un passé assez récent, les années 1990, les techniques utilisables pour les médicaments dérivés du sang ou le plasma n'étaient pas applicables aux produits sanguins cellulaires, car ils détruisaient les plaquettes ou les globules rouges. La mise au point de techniques photochimiques a permis d'inactiver les pathogènes microbiens en prévenant la réplication de leur matériel génétique ADN ou ARN. Les plaquettes et les globules rouges, qui sont des fragments cellulaires sans noyau, sont modérément affectés dans leur fonction physiologique et leur durée de vie en circulation, tout du moins dans une proportion cliniquement acceptable pour assurer l'hémostase ou le transport d'oxygène.

La technique photochimique Intercept[®] associe l'amotosalen HCl et une irradiation par des UVA (320–400 nm). Elle inactive un large spectre de bactéries, spirochètes, virus, protozoaires et lymphocytes dans les concentrés de plaquettes obtenus par aphérese ou à partir de la couche leucoplaquettaire du sang total et dans le plasma. La technique a subi un développement identique à celui d'un médicament avec un programme important comportant des phases précliniques (pharmacocinétique, toxicologie) et des phases cliniques de type 2 et 3 (11 essais cliniques, dont trois phases 3 importantes : euroSPRITE, Sprint, TESSI [25,28,38]. À la suite de ces essais, Intercept[®] a reçu le mar-

quage CE de classe 3 (impliquant des essais cliniques) en 2002, puis les approbations des agences nationales du médicament : Afssaps en France en 2005 pour les plaquettes et en 2006 pour le plasma ; PEI en Allemagne en 2007 et Swissmedic en Suisse en 2010. Ces approbations réglementaires ont permis de transfuser plus de 600 000 produits, concentrés de plaquettes et plasmas frais congelés inactivés par Intercept[®] dans 60 centres répartis dans 15 pays autour du monde et en particulier en Europe.

L'EFS-Alsace a participé à trois essais cliniques de phase 3 et est devenu un site pilote. Nous avons aidé à l'implantation des concentrés de plaquettes Intercept[®] dans des situations de crises lors de l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion et des épidémies de dengue à la Martinique et à La Guadeloupe. Ultérieurement, nous avons aidé à la mise en place du plasma frais congelé inactivé par Intercept[®] à l'EFS-Auvergne-Loire et à l'EFS-Centre Atlantique.

Depuis cinq ans, l'EFS-Alsace transfuse tous les malades de la région avec des concentrés de plaquettes et des plasmas frais congelés inactivés par Intercept[®]. Plus de 150 000 unités de plaquettes et de plasma inactivés ont été transfusés. L'utilisation clinique dans des conditions de routine a porté sur un large spectre de malades de tous les âges (nouveau-né, enfant, adulte, vieillard), hommes et femmes. Ces transfusions comprenaient toute la gamme des pathologies médicales et chirurgicales. En particulier, plus de 50 % des transfusions concernaient des malades d'oncohématologie thrombocytopéniques. Les transfusions étaient de courte durée ou chroniques et répétées pendant plus d'un an. Ces malades ont pu être suivis longitudinalement au cours du temps dans le cadre d'études d'hémovigilance active utilisant les fiches de déclaration obligatoire à l'Afssaps. Globalement, on a constaté que l'utilisation universelle des concentrés plaquettaires inactivés par Intercept[®] [32,34] n'entraînait :

- pas d'augmentation de la dose totale de concentrés de plaquettes Intercept[®] par rapport aux concentrés de plaquettes conventionnels non inactivés ;
- pas d'augmentation de l'utilisation de concentrés de globules rouges ;
- une diminution notable des réactions transfusionnelles aiguës ;
- une absence d'incidents bactériens transmis par transfusion ;
- pas d'infection à CMV ;
- pas de réaction de greffon contre l'hôte ;
- pas de décès.

En ce qui concerne les plasmas frais congelés inactivés par Intercept[®], une efficacité thérapeutique identique à celle des plasmas frais congelés conventionnels a été constatée et une diminution des réactions transfusionnelles aiguës : pas d'allergie, de trali, de décès [25].

Ces résultats d'utilisation transfusionnelle en routine sur une large population, sans aucune restriction d'indications et avec un suivi après mise sur le marché par une hémovigilance active et de déclaration obligatoire à l'Afssaps, une agence indépendante, permettent de valider et d'étendre les résultats des études précliniques et cliniques dans la réalité. En effet, les études cliniques de phase 3 sont indispensables à l'autorisation réglementaire de

mise sur le marché. Elles ont leur limite en transfusion, ne serait-ce que parce que nous avons des difficultés à les comparer avec les divers produits sanguins labiles non inactivés et pour lesquels il n'y a pas eu d'essais cliniques sur des produits bien standardisés, en vue d'apprécier leur efficacité et leur sécurité. La transfusion ne s'est pas développée ainsi, comme pour un médicament. Les produits sanguins labiles sont des produits biologiques, unitaires et variables. La difficulté pour évaluer dans un essai clinique un concentré de plaquettes Intercept® est liée à beaucoup de facteurs que nous maîtrisons mal :

- difficulté d'évaluer l'efficacité thérapeutique sur les critères indirects utilisés (quelle est la signification exacte et le lien entre le CCI et le saignement ?) ;
- incertitude des scores de mesure du saignement et leur relation avec la prévention du saignement ;
- conception des essais cliniques, qui incite à envisager de nouveaux critères d'évaluation ;
- essais cliniques de phase 3 de petite taille par nécessité allant de 100 à 650 patients transfusés et avec des critères d'inclusion très sélectifs par rapport à la réalité clinique de routine.

Les marqueurs indirects de l'efficacité transfusionnelle semblent peu utiles pour prédire la réalité clinique en routine de l'efficacité hémostatique :

- in vitro, l'agrégation plaquettaire est diminuée, l'adhésion à une surface vasculaire normale ;
- in vivo, le CCI à une heure est diminué de façon variable selon les études et vraisemblablement la maîtrise de la préparation des concentrés de plaquettes Intercept® et la taille de l'essai clinique : TESSI ($n=211$, -3%), euroSPRITE ($n=103$, -12%), SPRINT ($n=645$, -30%), HOVON ($n=184$, -32%) [26,28,36,38] ;
- in vivo, après mesure du score du saignement, selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des résultats variables ont été obtenus surtout lorsque l'évaluation clinique n'est pas conduite à l'aveugle : pas de modification du saignement de grade 2 (pas d'infériorité) dans SPRINT, euroSPRITE et TESSI, mais changement du saignement (infériorité) des grades 1 à 3 dans HOVON. Ce résultat a entraîné l'arrêt de l'étude, mais la méthodologie de cette étude a été critiquée en raison de nombreuses transfusions hors protocole (34 %) et en particulier de l'évaluation du saignement qui n'a pas été fait à l'aveugle [37].

L'utilisation clinique du procédé d'inactivation par Intercept® des concentrés de plaquettes et du plasma a été accordée en France par l'Afssaps, l'agence de régulation de mise sur le marché des nouveaux produits transfusionnels, qui les a évalué comme dispositif médical et médicament. L'autorisation a fait suite à l'examen d'un dossier d'évaluation identique à ceux des médicaments et comportant des essais cliniques de phase 1, 2 et 3. Un récent article du *New England Journal of Medicine* discute le principe d'incertitude (equipose en anglais) et l'éthique des essais cliniques randomisés,

lorsqu'il existe suffisamment d'information sur l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle intervention thérapeutique [39]. On peut penser que nous pourrions être dans ce cas en France, où il n'existe pas d'incertitude sur l'efficacité et la sécurité de l'inactivation des pathogènes dans les concentrés de plaquettes par la technique Intercept®. L'EFS a participé à trois essais cliniques de phase 3 démontrant l'efficacité des concentrés de plaquettes Intercept®, à l'étude de mise en place à La Réunion durant l'épidémie de chikungunya, à des études d'hémovigilance active dans plusieurs centres français et enfin à l'expérience de cinq ans d'utilisation clinique efficace de routine et d'hémovigilance en Alsace [23,25–27,32,35,38]. On pourrait alors légitimement argumenter sur la base de l'autorisation réglementaire de l'Afssaps autorisant l'utilisation clinique de ces produits (concentrés de plaquettes et plasmas frais congelés inactivé par Intercept®) et sur une expérience de plus de cinq ans après leur mise sur le marché, de leur efficacité et de leur sécurité documentée par une hémovigilance active, qu'il ne serait pas éthique de conduire de nouveaux essais cliniques randomisés des concentrés de plaquettes Intercept® contre des concentrés de plaquettes conventionnels non inactivés. Cela en raison :

- des risques d'incidents bactériens transmis par transfusion en l'absence de détection bactérienne ;
- de la prévalence de ces incidents dans les autres régions françaises n'utilisant pas l'inactivation ;
- du risque encouru par l'émergence de pathogènes (Sud de la France).

En effet, le procédé Intercept® d'inactivation des pathogènes est actif sur un large spectre d'agents microbiens. En terme d'efficacité, de multiples paramètres appropriés ont été évalués, y compris la quantité des plaquettes et des globules rouges transfusés, qui n'est pas augmentée. Le seul essai clinique négatif, HOVON, avait une taille et une puissance statistique insuffisantes et une mauvaise exécution avec trop de transfusions hors protocole et pas d'estimation du saignement à l'aveugle [36,37]. Il serait bon avant d'envisager l'extension de la technologie des concentrés de plaquettes Intercept® aux autres régions, comme cela a été fait à 100 % dans toute la France pour l'inactivation du plasma thérapeutique et d'évaluer la mise en place et la logistique sur un ou deux autres centres supplémentaires. Le coût de la technologie doit être raisonnable et l'augmentation de la production des concentrés de plaquettes à partir de couches leucoplaquettaires issues de sang total aux dépens de concentrés de plaquettes d'aphérèse doit neutraliser en partie le coût supplémentaire.

Le danger le plus grand serait de retarder la mise en place de l'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles, sous prétexte d'attendre la preuve absolue pour mettre en place un système parfait [2–5]. L'inactivation des pathogènes est la seule intervention préventive qui puisse régler en totalité ou en partie la stérilité et l'innocuité des produits sanguins labiles transfusés en inactivant les agents pathogènes connus et inconnus. Cela a déjà été démontré pour les médicaments dérivés du sang qui ont subi une méthode d'inactivation virale et

n'ont jamais transmis d'infection virale. Cette mise en place de l'inactivation des pathogènes s'est faite au fur et à mesure des découvertes et des possibilités techniques. Il doit en aller de même pour l'inactivation des pathogènes des produits sanguins labiles. C'est chose faite pour le plasma en France et dans de nombreux pays, notamment en Europe. Il est souhaitable d'étendre à tout le pays l'inactivation des concentrés de plaquettes et de ne pas toujours attendre la venue d'éventuelles autorisations pour d'éventuelles nouvelles méthodes. D'autres pays suivent la même voie et l'inactivation des pathogènes des concentrés de plaquettes par cette méthode se déploie nationalement en Belgique, en Suisse, au Koweït, au Portugal, en partie en Espagne et dans le Bade-Wurtemberg en Allemagne. La mise en place universelle de l'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins labiles est une étape majeure et clé de la sécurité infectieuse en transfusion [2]. Cette étape finale est en vue. Déjà les médicaments dérivés du sang, le plasma thérapeutique et les concentrés de plaquettes sont ou peuvent être inactivés. L'espoir d'inactiver les concentrés de globules rouges, qui représentent près des trois quarts des transfusions de produits sanguins labiles, est en cours de développement et l'EFS y contribue en partenariat avec l'industrie. Alors, la sécurité infectieuse apportée par l'inactivation des pathogènes sera considérablement améliorée en transfusion pour le présent et pour l'avenir et devra selon les souhaits de l'OMS s'étendre à tous les pays.

Déclaration d'intérêts

JPC : membre de l'European Scientific Advisory Board, co-investigateur des essais cliniques, intervenant dans des conférences, contrats de recherche. CERUS corporation.

Investigateur principal essai clinique. Caridian BCT.

Remerciements

Je remercie très sincèrement mes fidèles collaborateurs de l'EFS-Alsace (Chantal Waller, Hervé Isola, Daniel Kientz, Isabelle Mendel, Michel Laforêt, Jean-Pierre Raidot, Gérard Kandel, Anne Boucher, Marie-Louise Wiesel), de l'UMR_S949 Inserm-Université de Strasbourg (Christian Gachet, Philippe Ohlmann, Catherine Ravanat) et mes collègues des hôpitaux universitaires de Strasbourg (Bruno Lioure, Raoul Herbrecht, Jacques Cinqualbre) de leur aide constante et indispensable au cours de ces années. Je remercie Claudine Helbourg pour son aide éditoriale. Enfin, je remercie de sa longue collaboration et de son amitié celui qui a initié cette technique d'inactivation et persévéré dans son application clinique, le Professeur Laurence Corash, university of California and Cerus Corporation, Concord, California.

Références

- [1] Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008;112:2617–26.
- [2] Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev* 2008;22:97–102.
- [3] 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.
- [4] Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies—Preliminary report of a consensus conference. *Vox Sang* 2007;93:179–82.
- [5] Weibert KE, Cserti 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.
- [6] Benjamin RJ, McCullough J, Mintz PD, Snyder E, Sponitz WD, Rizzo RJ, et al. Therapeutic efficacy and safety of red blood cells treated with a chemical process (S-303) for pathogen inactivation: a phase III clinical trial in cardiac surgery patients. *Transfusion* 2005;45:1739–49.
- [7] Mufti NA, Erickson AC, North AK, Hanson D, Sawyer L, Corash LM, et al. Treatment of whole blood (WB) and red blood cells (RBC) with S-303 inactivated pathogens and retains in vitro quality of stored RBC. *Biologicals* 2010;38:14–9.
- [8] Cazenave JP. Inactivation des agents pathogènes dans les produits sanguins labiles: sécurité transfusionnelle et impact économique. *Bull Acad Natl Med* 2006;190:169–88.
- [9] Naegelen C, Isola H, Dernis D, Maurel JP, Tardivel R, Bois S, et al. Evolution of techniques for preparation of labile blood products (LBP): pathogen inactivation in LBP. *Transf Clin Biol* 2009;16:179–89.
- [10] Stramer SL, Hollinger EB, Katz LM, Kleinmann S, Metzler PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49Suppl2:1S–29S.
- [11] Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD, Wiesehahn GP, Corash L, et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood* 1998;91:2180–8.
- [12] Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1–7.
- [13] Alter HJ, Houghton M. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nature Med* 2000;6:12–6.
- [14] Zappa A, Amendola A, Romano L, Zanetti A. Emerging and re-emerging viruses in the era of globalisation. *Blood Transfus* 2009;7:167–71.
- [15] Heneine W, Kuehnert MJ. Preserving blood safety against emerging retroviruses. *Transfusion* 2006;46:1276–8.
- [16] Pozzetto B, Berthelot P. Virus émergents et ré-émergents et nouveaux risqué nosocomiaux. *Hygienes* 2008;16:1–11.
- [17] Centre de collaboration national des maladies infectieuses du Canada (CCNMI). XMRV : virus en quête d'une maladie ou nouveau virus qui cause le cancer de la prostate et/ou le syndrome de fatigue chronique ? *Papier Mauve* 2010;15:1–7.
- [18] Katz LM, Dodd RY. Human herpesvirus-8: what (not) to do redux? *Transfusion* 2010;50:959–62.
- [19] Forland F, Jansen A, de Carvalho Gomes H, Nokleby H, Escriva AB, Coultombier B, et al. Risk assesement on Q fever. *European Centre for Disease Prevention and Control* 2010; [doi:10.2900/28860](https://doi.org/10.2900/28860).
- [20] Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks - the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med* 2007;22:769–71.
- [21] Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang* 2010;98:495–503.
- [22] Gallian P, de Lamballerie X, de Micco P, Andreu G. Le virus West Nile : généralités et implications en transfusion sanguine. *Transfus Clin Biol* 2005;12:11–7.
- [23] Rasongles 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 Reunion. *Transfusion* 2009;49:1083–91.
- [24] Liumbruno GM, Calteri D, Petropulacos K, Mattivi A, Po C, Macini P, et al. The Chikungunya epidemic in Italy and its repercussion on the blood system. *Blood Transfus* 2008;6:199–210.
- [25] 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.

- [26] van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Kluter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003;101:2426–33.
- [27] Janetzko K, Cazenave JP, Kluter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated aphaeresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion* 2005;45:1443–52.
- [28] McCullough J, 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.
- [29] 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: analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. *Transfusion* 2006;46:4624–33.
- [30] Cazenave JP, Isola H, Waller C, Kientz D. France: Intercept platelets and plasma. In: AuBuchon JP, Prowse CV, editors. *Pathogen inactivation: the penultimate paradigm shift*. Bethesda, MD: AABB Press; 2010. p. 189–206.
- [31] 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. State of art 2008*. Baden, Germany: Karger; 2008. p. 248–63.
- [32] Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforet 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* 2010;51:622–9.
- [33] 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.
- [34] 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 1 with the Gypsy mutation. *Vox Sang* 2008;95:306.
- [35] 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* 2008;94:315–23.
- [36] 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.
- [37] Corash L, Sherman CD. Evaluation of platelet transfusion clinical trials. *Br J Haematol* 2011, doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08413.
- [38] Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymo RM, Lof H, et al. A multi-center study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and UVA pathogen inactivation stored for six or seven days prior to transfusion. *Br J Haematol* 2011; doi:10.1111/j.1365-2141.2011.
- [39] Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2011;364:476–80.