

LA RÉDUCTION LEUCOCYTAIRE DES STOCKS DE SANG

par Graham D. Sher
Vice-président, Affaires médicales, scientifiques et cliniques
Société canadienne du sang

Mai 1999

LA RÉDUCTION LEUCOCYTAIRE DES STOCKS DE SANG

À l'été 1999, la Société canadienne du sang (SCS) mettra en place la réduction leucocytaire avant entreposage des hématies, qui viendra s'ajouter à celle des plaquettes, offerte depuis février 1998. L'exposé qui suit décrit certains des avantages cliniques de la réduction leucocytaire et de l'importance qu'ils pourraient avoir pour vos patients. Une bibliographie est jointe à titre de référence.

Introduction

Les leucocytes des donneurs, c'est-à-dire les globules blancs résiduels que l'on retrouve dans les transfusions de plaquettes ou de culot globulaire, sont associés à des réactions indésirables éventuelles. De par leur composition allogénique particulière (comportant à leur surface des antigènes HLA de classe I et II), les leucocytes constituent les principales cibles du système immunitaire du receveur. La présence des leucocytes du donneur déclenchera chez certains receveurs de la fièvre après la transfusion. Une exposition répétée aux leucocytes de donneurs peut engendrer une réaction immunitaire qui rend le receveur résistant aux plaquettes du donneur et annule les avantages de la transfusion. De plus, certains virus, comme le cytomégalovirus (CMV), se transmettent par les leucocytes de donneurs, dans lesquels ils résident. La modulation du système immunitaire du receveur représente un autre effet, quoique moins bien démontré, qui pourrait diminuer la capacité du système immunitaire du receveur de lutter contre les infections ou les rechutes de cancer.

En vue d'éviter ces effets indésirables, des méthodes de retrait des leucocytes des donneurs – réduction leucocytaire – ont été élaborées. Les techniques actuelles permettent de retirer plus de 99,99 % des leucocytes, habituellement par filtration des hématies ou des plaquettes. Cette filtration peut être effectuée peu de temps après le prélèvement et le traitement du don. On appelle ce procédé réduction leucocytaire avant entreposage. La filtration peut également être faite à la banque de sang de l'hôpital, immédiatement avant la transfusion ou au chevet du patient. Il s'agit là de deux méthodes de réduction leucocytaire après entreposage. Selon la plupart des données, la réduction leucocytaire avant entreposage est supérieure à toute méthode de réduction leucocytaire après entreposage puisque les leucocytes n'ont pas encore eu le temps de fragmenter ou de synthétiser une variété de modificateurs de la réponse biologique (cytokines) dont on leur attribue la production. Les fragments de membrane et les modificateurs de la réponse biologique déjà formés passent généralement au travers des filtres utilisés après entreposage et peuvent encore provoquer les effets indésirables associés aux globules blancs intacts. En outre, la réduction leucocytaire avant entreposage permet de mieux contrôler la qualité du procédé que la filtration effectuée après entreposage ou au chevet du patient. La réduction leucocytaire avant entreposage doit être mise en place par le fournisseur – dans le cas présent la SCS – alors que la réduction leucocytaire après entreposage relève des hôpitaux.

Au Canada, la réduction leucocytaire de plaquettes de donneurs choisies au hasard (obtenues de dons de sang total, mais non par aphérèse) a été mise en place en février 1998, faisant du Canada l'un des premiers pays du monde à traiter ainsi les plaquettes. Selon des renseignements non scientifiques obtenus au Canada, les réactions indésirables typiquement associées aux transfusions fréquentes de plaquettes sont considérablement réduites. À titre d'exemple, dans les hôpitaux de Toronto, elles sont passées de 27 % à moins de 15 %. Il est toutefois encore trop tôt pour discuter de l'effet de la réduction leucocytaire sur l'hyporéactivité aux plaquettes.

Indications des composants sanguins partiellement déleucocytés

Prévention des réactions fébriles transfusionnelles

Une réaction fébrile transfusionnelle est causée par les cytokines produites par les leucocytes du donneur se trouvant dans le produit transfusé (déjà formées au moment de la perfusion) ou par une interaction entre les antigènes leucocytaires et les anticorps dirigés contre les leucocytes du receveur. Ces cytokines provoquent un groupe de symptômes comprenant de la fièvre et des frissons. Ces symptômes se manifestent plus souvent après une transfusion de plaquettes, mais peuvent également survenir après une transfusion de culot globulaire. On les retrouve également plus souvent chez les personnes ayant reçu de nombreuses transfusions. Bien que les antipyrétiques (p. ex., l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acétaminophène) puissent rapidement traiter ces réactions fébriles transfusionnelles, leur prévention par la réduction leucocytaire demeure clairement l'intervention thérapeutique de choix. Malgré le fait que la réduction leucocytaire soit très efficace pour réduire la fréquence des réactions fébriles transfusionnelles, l'efficacité de cette intervention n'est pas absolue. En effet, les anticorps se trouvant dans le sang du donneur peuvent interagir avec les globules blancs du receveur ou encore les globules blancs résiduels dans le sac après la réduction leucocytaire pourraient produire certaines cytokines, ce qui pourrait suffire pour provoquer une réaction fébrile transfusionnelle chez des personnes sensibilisées. Néanmoins, de nombreuses études, dont plusieurs menées par des chercheurs canadiens, ont documenté l'efficacité de la réduction leucocytaire à réduire les réactions fébriles transfusionnelles.

Importance de la réduction leucocytaire relativement aux réactions fébriles transfusionnelles

Quoique les réactions fébriles transfusionnelles mettent rarement en danger la vie du patient, elles peuvent être assez débilantes, particulièrement pour les patients très malades qui reçoivent de nombreuses transfusions, comme les personnes subissant une greffe de moelle osseuse. Ces réactions peuvent également entraîner des examens cliniques coûteux puisque le groupe de symptômes ressemble à celui de la septicémie,

une infection pour laquelle ces patients peuvent également être à risque. Les données en faveur de la réduction leucocytaire pour diminuer les réactions fébriles transfusionnelles sont considérables alors qu'il y a peu ou pas de données affirmant le contraire.

Prévention de l'allo-immunisation anti-HLA et de l'hyporéactivité aux plaquettes

Les cellules du donneur portant des antigènes dans l'unité transfusée sont en mesure de présenter des antigènes HLA de classes I et II aux cellules T du receveur. Une réponse immunitaire chez l'hôte est alors déclenchée et il en résulte une production d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA. La présence de ces anticorps peut rendre inefficace la transfusion de plaquettes, entraînant ainsi chez le receveur une hyporéactivité aux transfusions de plaquettes standards. La mesure dans laquelle la réduction leucocytaire diminue l'hyporéactivité aux transfusions de plaquettes diffère selon les études publiées et pourrait refléter les nombreux facteurs combinés qui influent sur l'hyporéactivité aux plaquettes (p. ex., la septicémie, l'utilisation d'un antibiotique, la grosseur de la rate, etc.). Il n'en demeure pas moins que, dans les cinq études publiées entre 1983 et 1991 comparant les produits filtrés aux produits non filtrés, le risque relatif commun était de 0,27 (IC de 95 % : 0,13-0,55) pour l'allo-immunisation et de 0,28 (IC de 95 % : 0,13-0,54) pour l'hyporéactivité. L'étude récemment publiée sur la réduction de l'allo-immunisation plaquettaire intitulée *Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets (TRAP)* – probablement la plus importante étude portant sur le sujet – a confirmé que la réduction leucocytaire avant entreposage était extrêmement efficace pour diminuer l'allo-immunisation anti-HLA et l'hyporéactivité aux plaquettes chez les patients atteints de leucémie aiguë et transfusés à plusieurs reprises.

Importance de la réduction leucocytaire relativement à l'allo-immunisation anti-HLA et à l'hyporéactivité aux plaquettes

Plusieurs interventions thérapeutiques peuvent être essayées pour contrecarrer l'hyporéactivité aux plaquettes, telles que l'utilisation de plaquettes provenant d'un seul donneur dont la compatibilité HLA aurait été établie ou la réalisation d'une compatibilité croisée des plaquettes. Toutes ces interventions sont complexes et coûteuses, et chez certains patients, pourraient nuire à l'utilité clinique des plaquettes fournies. Puisque ces types de patients présentent des risques élevés de saignements thrombocytopéniques, l'hyporéactivité aux plaquettes peut augmenter de façon considérable la morbidité et peut même constituer un danger de mort. À la suite de la publication des résultats de l'étude TRAP, les données disponibles sont nettement en faveur de la réduction leucocytaire qui a la capacité de diminuer tant l'allo-immunisation anti-HLA que l'hyporéactivité aux plaquettes.

Prévention des infections transmises par les leucocytes

On a traditionnellement eu recours aux épreuves de dépistage sérologiques pour vérifier la transmission de maladies virales, mais il y a maintenant des données indiquant que la réduction leucocytaire peut diminuer la transmission des virus transmis par les leucocytes, tels que le CMV, l'HTLV-I ou le virus Epstein-Barr (VEB). La plupart des études visaient la transmission du CMV en raison de la grande demande en produits négatifs pour le CMV destinés aux patients immunodéprimés chez qui la présence de ce virus est associée à un taux élevé de morbidité et de mortalité. Bien que la documentation dans ce domaine porte quelque peu à la controverse, la plupart des experts cliniques s'entendent maintenant pour dire que si la réduction leucocytaire est effectuée dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication en vigueur à l'aide de filtres de troisième génération, elle prévient la transmission du CMV de façon équivalente à l'utilisation de produits sanguins provenant de donneurs séronégatifs pour le CMV. Puisque tous les donneurs sont soumis au dépistage des HTLV-I et HTLV-II et que la transmission du VEB a une faible incidence clinique, la réduction leucocytaire n'offre qu'un léger avantage quant à la prévention de la transmission de ces deux virus.

La réduction leucocytaire ne réduit pas la transmission de virus qui ne sont pas exclusivement transportés à l'intérieur des leucocytes. Le VIH est l'un de ces virus. Toutefois, de récentes données suggèrent que la progression de la maladie et le temps de doublement du virus sont plus lents chez les personnes infectées par le VIH qui reçoivent des produits sanguins partiellement déleucocytés que chez celles qui reçoivent des produits non partiellement déleucocytés. Ce phénomène reflète probablement l'effet immunosuppresseur des leucocytes porteurs.

Importance de la réduction leucocytaire relativement à la transmission de virus

La présence d'une infection à CMV peut causer une morbidité importante et même la mort chez certains receveurs de transfusion immunodéprimés (p. ex., les nouveau-nés et les receveurs de moelle osseuse). Dans de nombreux centres, jusqu'à 60 % du bassin de donneurs sont séropositifs pour le CMV; il peut alors être difficile de maintenir un approvisionnement suffisant en plaquettes et en culot globulaire négatifs pour le CMV. Dans de telles situations, les données suggèrent que les produits sanguins partiellement déleucocytés préparés à l'aide de filtres de troisième génération donnent au moins des résultats équivalents aux unités négatives pour le CMV pour prévenir la transmission d'infection à CMV. Cette pratique pourrait également être moins coûteuse que le maintien d'un stock de produits négatifs pour le CMV.

Prévention des infections bactériennes et des protozooses

La capacité des filtres de leucocytes à retirer les bactéries ou les protozoaires contaminants, tels que le *Trypanosoma cruzi*, l'agent causant la maladie de Chagas, du sang du donneur est douteuse. Les données suggèrent que la réduction leucocytaire peut retirer efficacement certaines souches de bactéries. Toutefois, il n'y a pas d'essais concluants menés auprès de donneurs et de receveurs et la plupart des données ont été obtenues en laboratoire à partir d'unités de sang dans lesquelles des bactéries exogènes ont été introduites. On croit que la réduction leucocytaire diminue la transmission bactérienne de nombreuses façons. Les leucocytes peuvent ingérer les bactéries contaminantes qui seront par la suite éliminées par filtration après une période de six à vingt-quatre heures, ce qui permet la phagocytose. Le matériel filtrant peut également emprisonner certaines espèces de bactéries. Bien que la réduction leucocytaire ne représente pas un moyen primaire de prévention de transmission de bactéries, elle peut offrir une sécurité additionnelle puisqu'il n'existe actuellement aucun moyen efficace et autorisé de dépister ou d'inactiver les bactéries.

Importance de la réduction leucocytaire relativement à la transmission de bactéries

La prévalence de la transmission de bactéries par les produits sanguins n'est pas connue de façon précise, mais elle pourrait être aussi élevée que 1 cas par 1 000 unités de plaquettes transfusées. Les plaquettes sont plus souvent mises en cause que les hématies puisqu'elles sont entreposées à la température ambiante. La septicémie bactérienne peut entraîner une importante morbidité et même la mort chez des transfusés gravement malades. De plus, bien que les cas signalés de morts relatives à une contamination bactérienne post-transfusionnelle ne soient pas fréquents, ils sont tout de même bien documentés. Au Canada, un à deux cas sont déclarés par année. Il est également possible que ce phénomène ne soit pas déclaré de façon significative, puisqu'il y a d'autres sources d'infections bactériennes et que les cliniciens ne l'attribuent peut-être pas aux produits transfusés. Des études sont en cours sur plusieurs techniques qui visent à réduire les risques de transmission de bactéries (p. ex., l'utilisation de psoralènes et l'irradiation aux UV), mais aucune de ces méthodes n'est autorisée. La réduction leucocytaire peut offrir une certaine protection à ce sujet. Il est toutefois difficile d'en quantifier l'importance.

Immunomodulation liée à la transfusion

Plusieurs études ont démontré que les transfusions sanguines allogéniques produisent un effet immunosuppresseur. Cette réaction a d'abord été remarquée chez les greffés du rein. De ce groupe, les patients transfusés massivement rejetaient moins l'allogreffe que les patients non transfusés. L'immunothérapie par les globules blancs allogéniques semble aussi diminuer le nombre d'avortements spontanés à répétition. Toutefois, les effets nuisibles de l'immunosuppression liée à la présence des leucocytes demeurent

incertains. L'immunosuppression liée à la transfusion a été mise en cause dans le développement ou la progression de maladies virales, bactériennes et malignes ainsi que dans l'augmentation de la récurrence de la malignité ou des métastases et dans l'augmentation possible du taux global de mortalité.

Malgré le fait que plusieurs études expérimentales convaincantes effectuées sur des animaux aient indiqué une croissance et une récurrence des tumeurs plus élevées avec les transfusions allogéniques qu'avec les produits partiellement déleucocytés, les études randomisées et contrôlées chez les humains demeurent non concluantes. Cela pourrait s'expliquer par le manque d'homogénéité des études, y compris le type de produit transfusé, le bassin de patients et la méthodologie. On arrive à une conclusion semblable dans les études portant sur l'effet des transfusions allogéniques, sur les infections bactériennes postopératoires et sur la capacité de la réduction leucocytaire d'améliorer la situation. Une récente méta-analyse d'études randomisées et contrôlées non confondues constate que tout effet immunomodulateur éventuel des transfusions serait probablement inférieur à 25 % (réduction du risque relatif). Fait intéressant : publiée très récemment, une étude randomisée et contrôlée effectuée auprès de 944 patients ayant subi une intervention cardiaque constate une diminution importante des décès postopératoires non cardiaques chez les patients qui ont reçu des transfusions de culot globulaire filtré comparativement aux patients qui ont reçu des produits non filtrés (il n'y a aucune différence entre la filtration avant ou après entreposage).

Importance de la réduction leucocytaire relativement à l'immunomodulation

Les études chez les humains n'ont pas encore démontré de façon convaincante l'effet immunomodulateur de la transfusion sanguine ni l'amélioration qu'apporte la réduction leucocytaire. En outre, le mécanisme précis qui produit cet effet est incertain. Toutefois, selon la prépondérance de la preuve, il est probable que l'immunomodulation liée à la transfusion soit réelle, même si son ampleur est incertaine. Même si la diminution du risque relatif conférée par la réduction leucocytaire est probablement faible (< 25 %), la réduction leucocytaire systématique pourrait se traduire en un avantage très important en raison du grand nombre de patients en chirurgie ou en traitement de cancer qui reçoivent des transfusions chaque année. Par conséquent, bien que l'immunomodulation ne puisse pas être employée comme raison primaire pour mettre en application la réduction leucocytaire systématique, rien n'indique que la réduction leucocytaire augmente la croissance tumorale ou favorise les infections bactériennes ou virales. En outre, à un niveau qui reste à déterminer, elle peut offrir une sécurité accrue pour la majeure partie des receveurs de transfusions.

Prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Quoiqu'il n'y ait aucune preuve que la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) puisse se transmettre par le sang ou les produits sanguins, une inquiétude a récemment fait surface quant à la possibilité que la nouvelle variante de la MCJ (nv-MCJ) se transmette par les lymphocytes B. Toutefois, cette inquiétude est fondée jusqu'à maintenant sur des

expériences effectuées *in vitro* et sur les animaux. Il n'y a aucune donnée pour les humains sur la transmission de la nv-MCJ. Par conséquent, il existe encore moins de preuve que la réduction leucocytaire puisse atténuer ce qui est pour l'instant un risque théorique de transmission. Même si certaines autorités ont décidé de mettre en place la réduction leucocytaire systématique avant entreposage en vue de diminuer le risque de la nv-MCJ (p. ex., au Royaume-Uni), cet avantage n'est fondé sur aucune donnée scientifique, surtout si l'agent responsable de la nv-MCJ peut être trouvé dans le plasma, sur les plaquettes et les fragments des globules blancs.

Effet indésirable de la réduction leucocytaire

Bien que les avantages de la réduction leucocytaire dépassent largement les risques qui peuvent y être associés, la réduction leucocytaire ne devrait pas être considérée sans risque. Récemment, un certain nombre de cas d'œil rouge ont été signalés chez des receveurs de culot globulaire ayant été filtré à l'aide d'un filtre d'une marque particulière. La cause précise de cette réaction indésirable est inconnue, mais on a avancé l'hypothèse que l'acétate de cellulose utilisée pour ce type de filtre pourrait avoir été un facteur causal. Le fabricant du filtre en question a modifié la composition du filtre et aucun autre cas d'œil rouge n'a été signalé depuis. À l'exception de cette réaction, aucun autre effet indésirable associé à la réduction leucocytaire n'a été documenté.

Résumé

La réduction leucocytaire, le processus de filtration des globules blancs passagers des transfusions de culot globulaire et de plaquettes, comporte des avantages qui pourraient augmenter la sécurité de l'approvisionnement en sang. Plusieurs de ces avantages sont bien documentés, certains le sont moins et d'autres sont hypothétiques. Bien que les avantages de la réduction leucocytaire soient probablement plus évidents chez certains groupes (p. ex., les personnes recevant régulièrement des transfusions, les immunodéprimés, etc.), il demeure incertain dans quelle mesure la réduction leucocytaire augmente la sécurité des transfusions uniques ou occasionnelles. Par contre, rien n'indique que la réduction leucocytaire diminue la sécurité de l'approvisionnement en sang. De toutes les méthodes de réduction leucocytaire, la filtration avant entreposage semble offrir le plus d'avantages et permet le meilleur contrôle de la qualité du procédé.

D^r Graham D. Sher
Vice-président, Affaires médicales, scientifiques et cliniques
Société canadienne du sang

Bibliographie

1. Blumberg, N. et J.M. Heal. « Blood transfusion immunomodulation: the silent epidemic », *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, vol. 122 (1998), p. 117-119.
2. Blumberg, N. « Allogeneic transfusion and infection: economic and clinical implications », *Seminars in Hematology*, vol. 34, n° 3 (1997), p. 34-40.
3. Bowden, R.A., S.J. Slichter, M. Sayers *et al.* « A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant », *Blood*, vol. 86 (1995), p. 3598-3603.
4. British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force. « Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components », *Transfusion Medicine*, vol. 8 (1998), p. 59-71.
5. Freedman, J.J., M.A. Blajchman et N. McCombie. « Canadian Red Cross Society Symposium on leukodepletion: report of proceedings », *Transfusion Medicine Reviews*, vol. VIII, n° 1 (1994), p. 1-14
6. Jensen, L.S., P. Kissmeyer-Nielsen, B. Wolff et N. Qvist. « Randomised comparison of leukocyte depleted versus buffy-coat poor blood transfusion and complications after colorectal surgery », *The Lancet*, vol. 348 (1996), p. 841-845
7. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. « La réduction leucocytaire : les techniques, leur efficacité pratique et les coûts », *Rapports de l'OCCETS 1998 : 6F*. Titre anglais : *Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and costs*.
8. Snyder, E.L. *The effect of universal leukoreduction on the safety and adequacy of the nation's blood supply*. Présentation effectuée devant le Blood Products Advisory Committee de la FDA, à Rockville (Maryland), en septembre 1998.
9. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. « Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions », *New England Journal of Medicine*, vol. 337 (1997), p. 1861-1869.
10. Vamvakas, E.C. « Transfusion-associated cancer recurrence and post-operative infection: meta-analysis of randomized controlled clinical trials », *Transfusion*, vol. 36 (1996), p. 175-186.
11. Van de Watering, L.M.G., J. Hermans, J.G.A. Houbiers *et al.* « Beneficial effect of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery », *Circulation*, vol. 97 (1998), p. 562-568.