

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Revue d'hémovigilance du plasma traité au bleu de méthylène sur une période de 15 ans

Philippe Renaudier

croix-rouge
luxembourgeoise



Menschen helfen

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Health Technology Assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use

Americo Cicchetti¹, Alexandra Berrino², Marina Casini³, Paola Codella¹, Giuseppina Faeco⁴,

¹Postgraduate School of Health Economics and Management (Altems), Catholic University of the Sacred Heart, Rome; ²Health Technology Assessment Unit of "Gemelli" Teaching Hospital, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; ³Institute of Bioethics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; ⁴Italian National Blood Centre, National Institute of Health, Rome, Italy

Blood Transfus 2016; **14**: 287-386

France

In France, three types of plasma are authorised by the *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* and issued by the *Établissement Français du Sang* for clinical use⁴⁶:

- Q plasma;
- SD plasma;
- A plasma.

A haemovigilance survey of 2005-2009 raised concerns because of the high rates of allergic reactions following transfusion of MB plasma. Consequently, the French regulatory authority decided to discontinue the use of MB plasma and prohibited its transfusion from March 2012⁴⁷⁻⁵⁰. However, when haemovigilance

from March 2012⁴⁷⁻⁵⁰. However, when haemovigilance data from a French region over a 10-year period were considered, statistical analysis of the updated 2010 data did not confirm a significantly higher incidence of severe allergic reactions with MB plasma than with other types of plasma⁴⁹. A recent analysis, including the 2007-2009 haemovigilance data, revealed a trend with borderline significance, towards a higher incidence of severe allergic reactions with MB plasma⁵⁰. The

- 47) Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS). Haemovigilance Annual report 2010. Available
- 48) Mertes PM, Demoly P, Alperovitch A, et al. Methylene blue-treated plasma: an increased allergy risk? *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 808-12.
- 49) Seltsam A, Mueller TH. Updated hemovigilance data do not show an increased risk of allergic reactions to methylene blue-treated plasma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**: 1253-4.

Quel regard porter a posteriori ?

- Quelles sont les données utilisables ?
- Qu'apportent-elles ?
- Quelles étaient les données françaises en 2008-2011 ?
- Les données antérieures et postérieures éclairent-elles la situation ?
- Une tentative d'interprétation

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

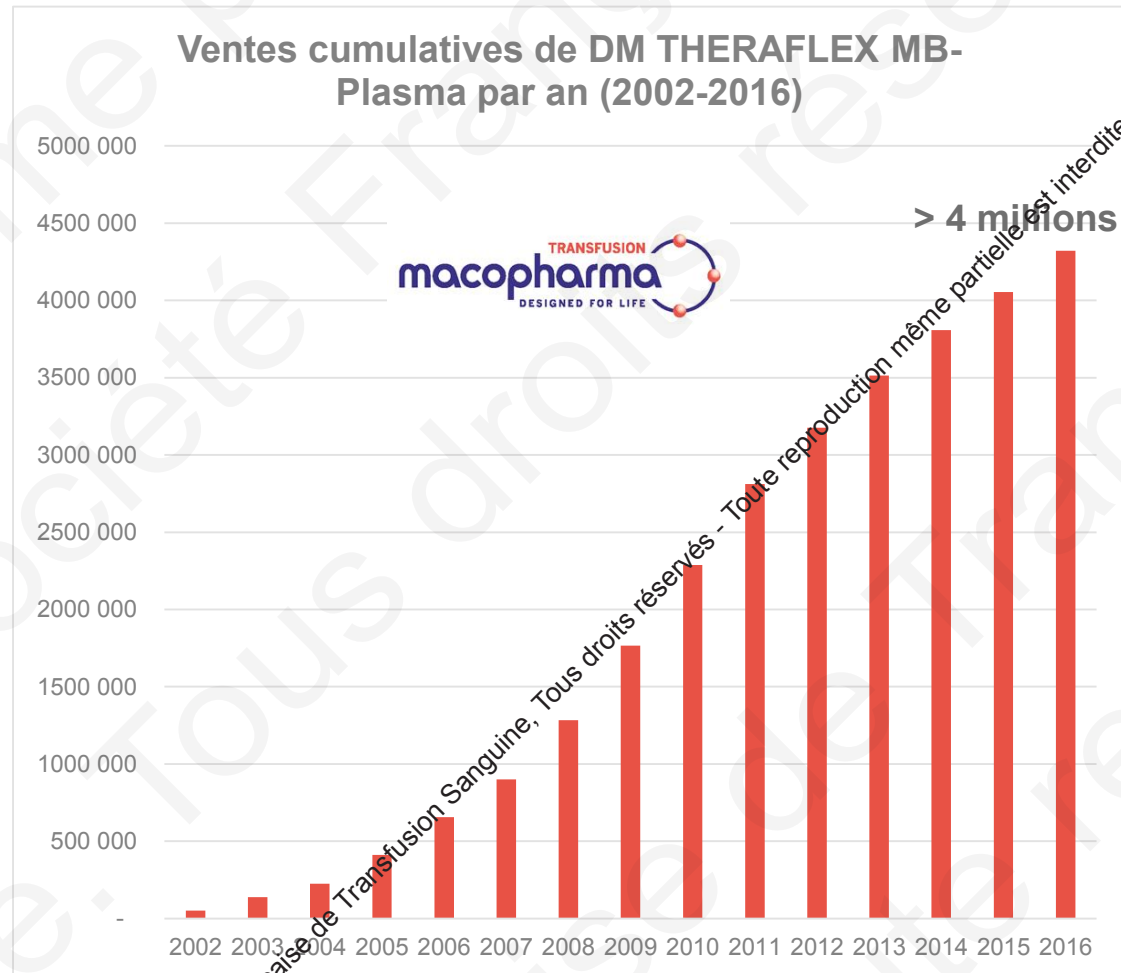
© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quelles sont les données utilisables ? (1)

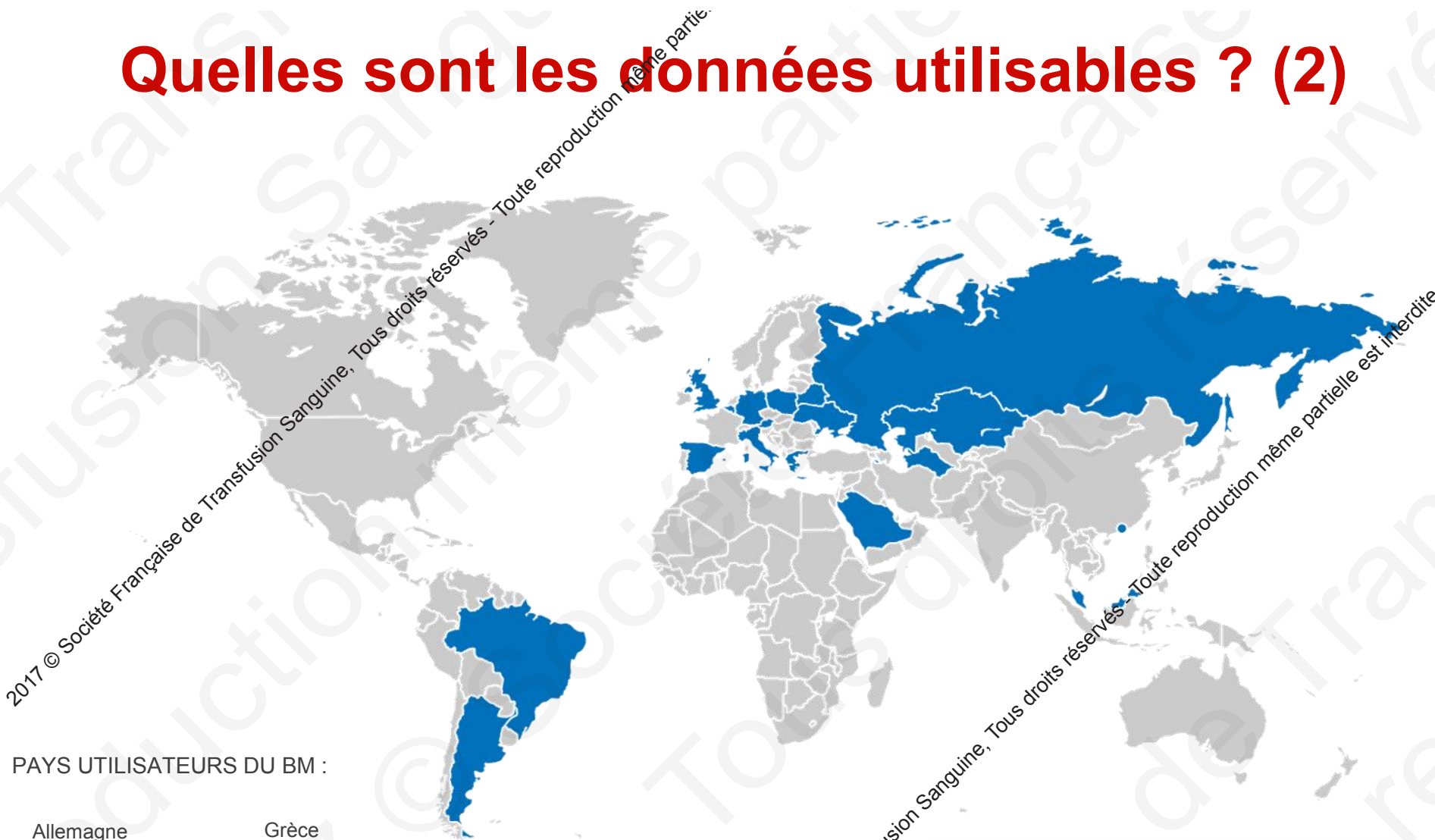
- 1^{ères} utilisations transfusionnelles du BM en 1992
- Traitement BM repris par Macopharma® en 2002
- Nombre de plasmas BM transfusés :

→ > 7 M depuis 1992

→ > 4 M depuis 2002



Quelles sont les données utilisables ? (2)

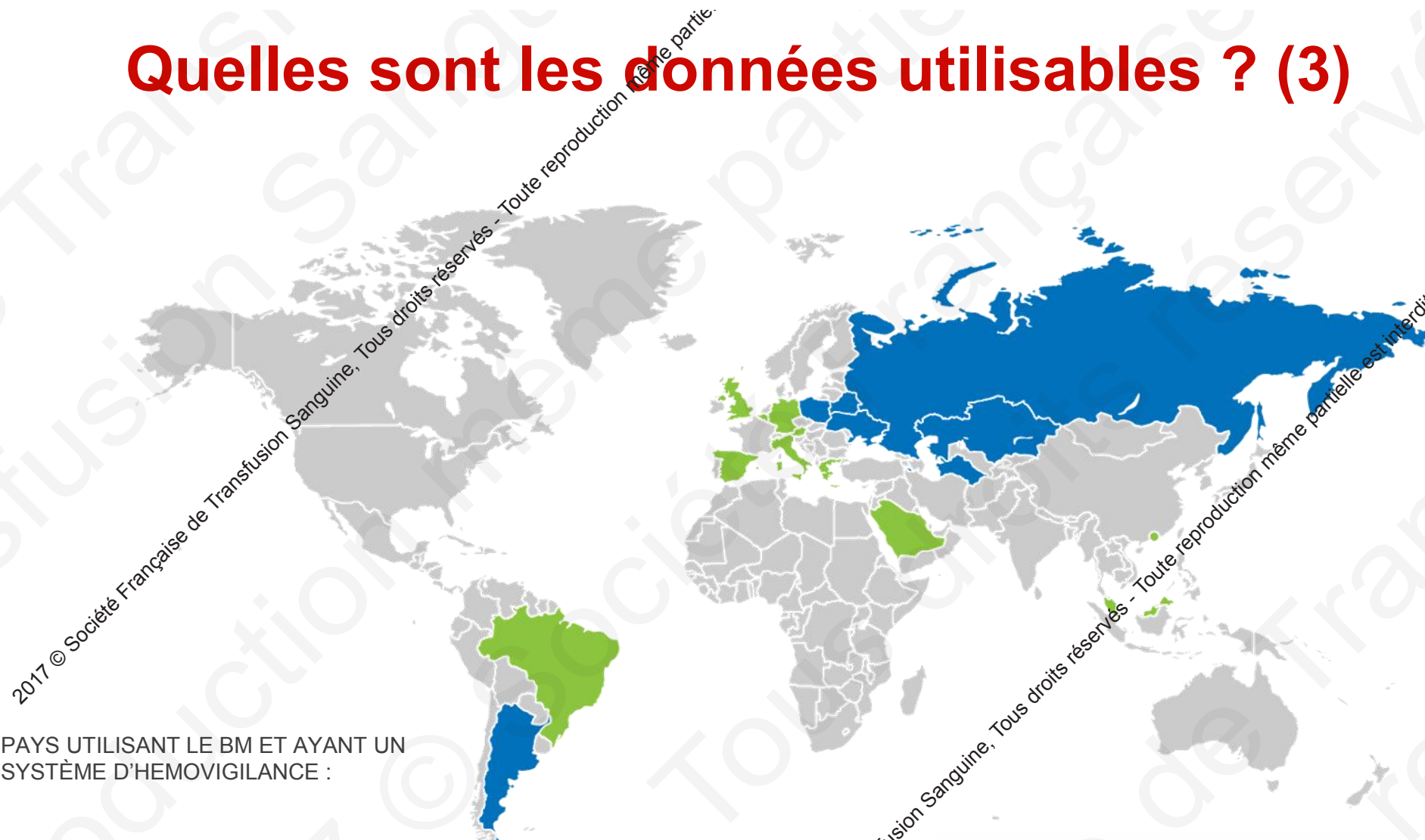


PAYS UTILISATEURS DU BM :

- | | |
|-----------------|--------------|
| Allemagne | Grèce |
| Arabie Saoudite | Hong Kong |
| Argentine | Italie |
| Arménie | Kazakhstan |
| Autriche | Malaisie |
| Belgique | Pologne |
| Biélorussie | Russie |
| Bésil | Singapour |
| Espagne | Turkménistan |
| Grande-Bretagne | Ukraine |

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Quelles sont les données utilisables ? (3)



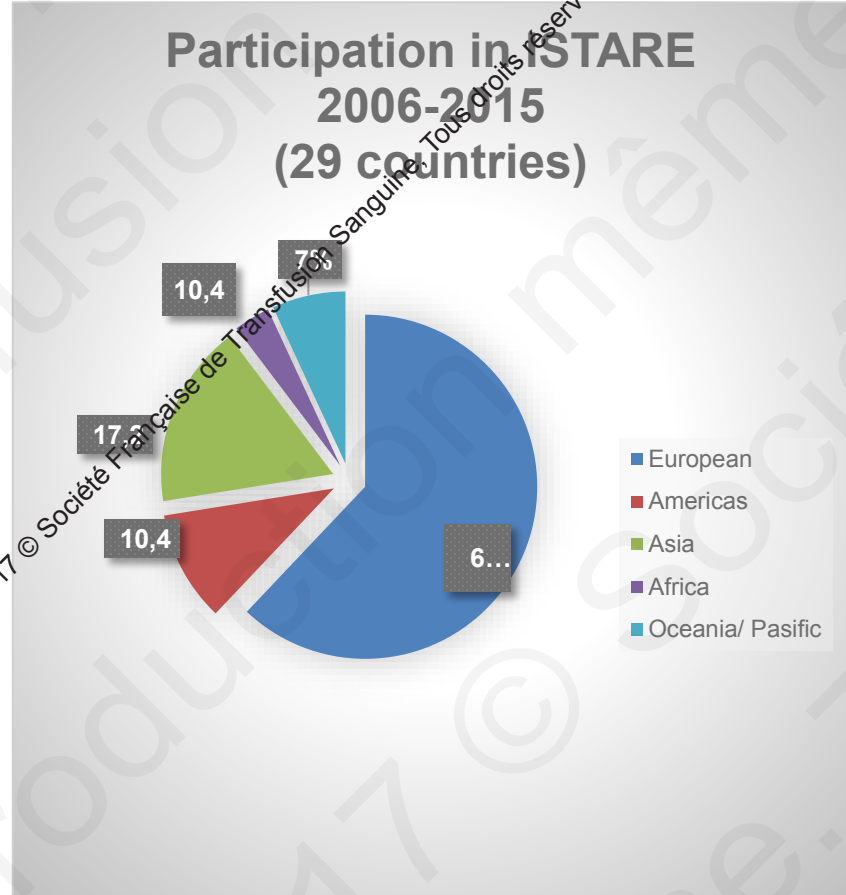
PAYS UTILISANT LE BM ET AYANT UN SYSTÈME D'HEMOVIGILANCE :

- | | |
|-----------------|-----------|
| Allemagne | Grèce |
| Arabie Saoudite | Hong Kong |
| Autriche | Italie |
| Belgique | Malaisie |
| Brésil | Singapour |
| Espagne | |
| Grande-Bretagne | |



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Participation in ISTARE, 2006-2015



| Global regions | n | % |
|-----------------|-----|--------|
| Europe | 18* | (64) |
| Asia | 4 | (14.4) |
| Americas | 3 | (11) |
| Africa | 1 | (3.6) |
| Oceania/Pacific | 2 | (7) |
| Total | 28 | 100 |

© Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quel regard porter a posteriori ?

- Quelles sont les données utilisables ?
- **Qu'apportent-elles ?**
- Quelles étaient les données françaises en 2008-2011 ?
- Les données antérieures et postérieures éclairent-elles la situation ?
- Une tentative d'interprétation

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Taux de réactions allergiques au BM Grades 3 + 4

Taux / 100.000 Unités

Total
2007-2011

Autriche 0,0

Grèce 0,0

Espagne 0,0

Belgique 2,8

Royaume-Uni 3,9

France 7,6

Taux de réactions allergiques au BM Grades 3 + 4

| Taux / 100.000 Unités | | | | | | |
|-----------------------|--------------------|------|------|------|------|------|
| | Total 2007-2011 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
| Autriche | 0,0 | - | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Grèce | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Espagne | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Belgique | 2,8 | 4,8 | 2,2 | 1,2 | 3,3 | 2,4 |
| Royaume-Uni | 3,9 | 0,0 | 5,0 | 0,0 | 14,0 | 0,0 |
| France | 7,6 | - | 17,0 | 10,3 | 7,3 | 2,9 |

Menschen helfen

1^{ère} conclusion provisoire

En France, Allergie au BM = x2 Allergie autres plasmas

En France, Allergie au BM diminue au cours du temps

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

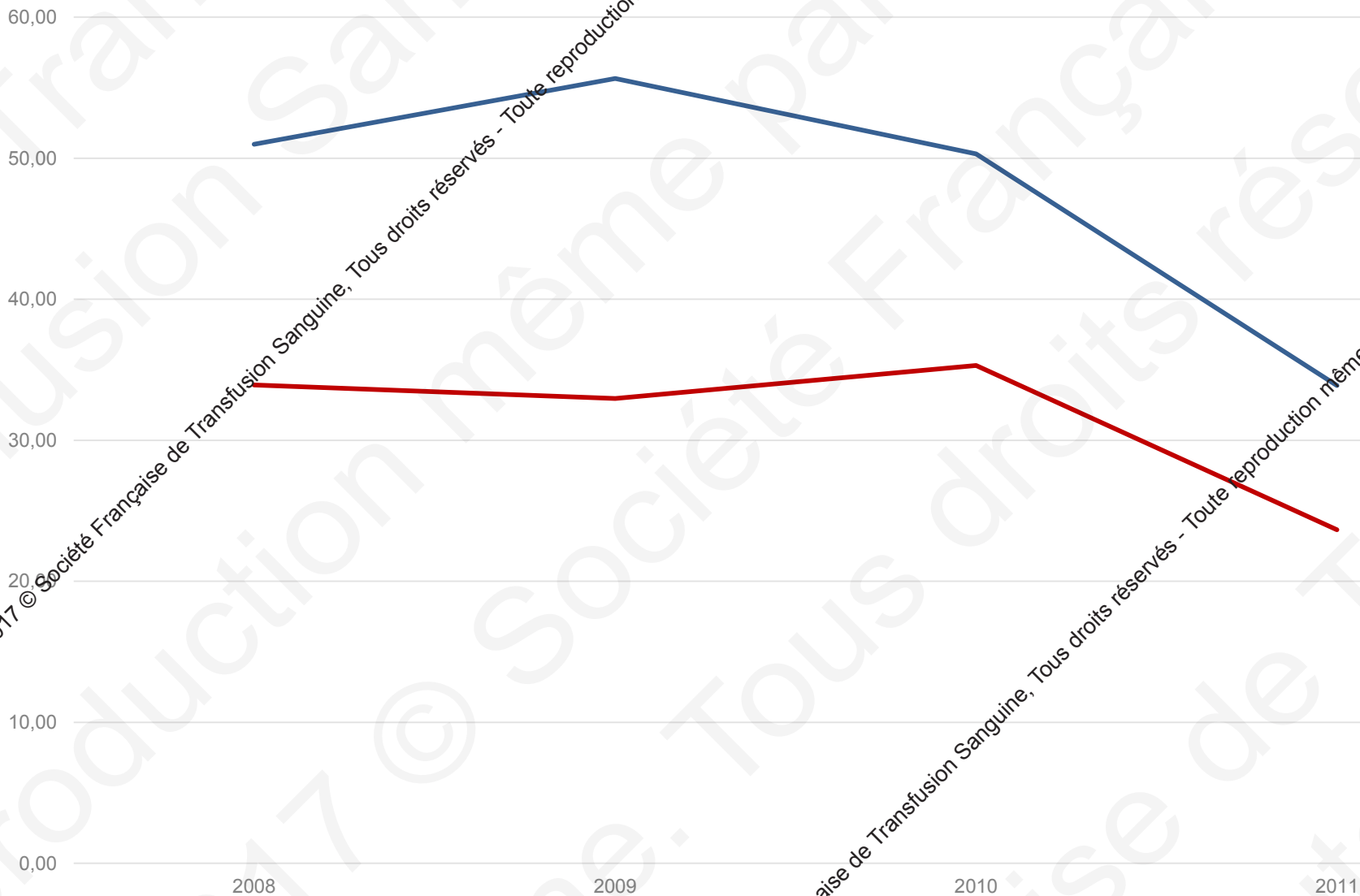
Quel regard porter a posteriori ?

- Quelles sont les données utilisables ?
- Qu'apportent-elles ?
- **Quelles étaient les données françaises en 2008-2011 ?**
- Les données antérieures et postérieures éclairent-elles la situation ?
- Une tentative d'interprétation

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

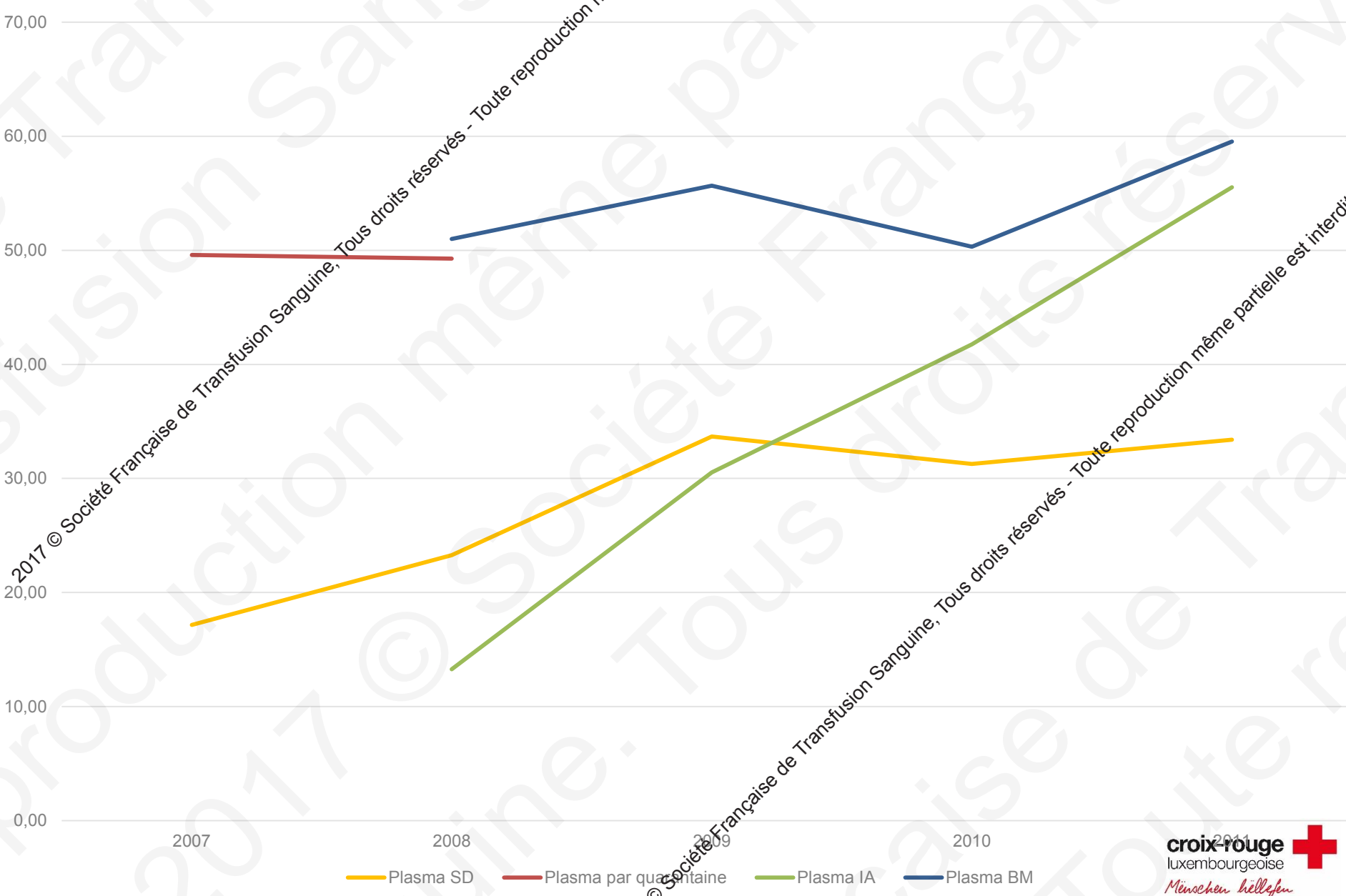
© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Réactions allergiques tout grade imputabilité forte pour 100.000 PSL



— Les autres PVA regroupés — PVA BM

Réactions allergiques tout grade
 imputabilité 2-4 avant 2010 et 1-3 à partir du 2010 pour 100.000 PSL



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

2^{ème} conclusion provisoire

Allergie au BM > Allergie autres plasmas
Allergie au SD < Allergie autres plasmas

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quel regard porter a posteriori ?

Quelles sont les données utilisables ?

Qu'apportent elles ?

Quelles étaient les données françaises en 2008-2011 ?

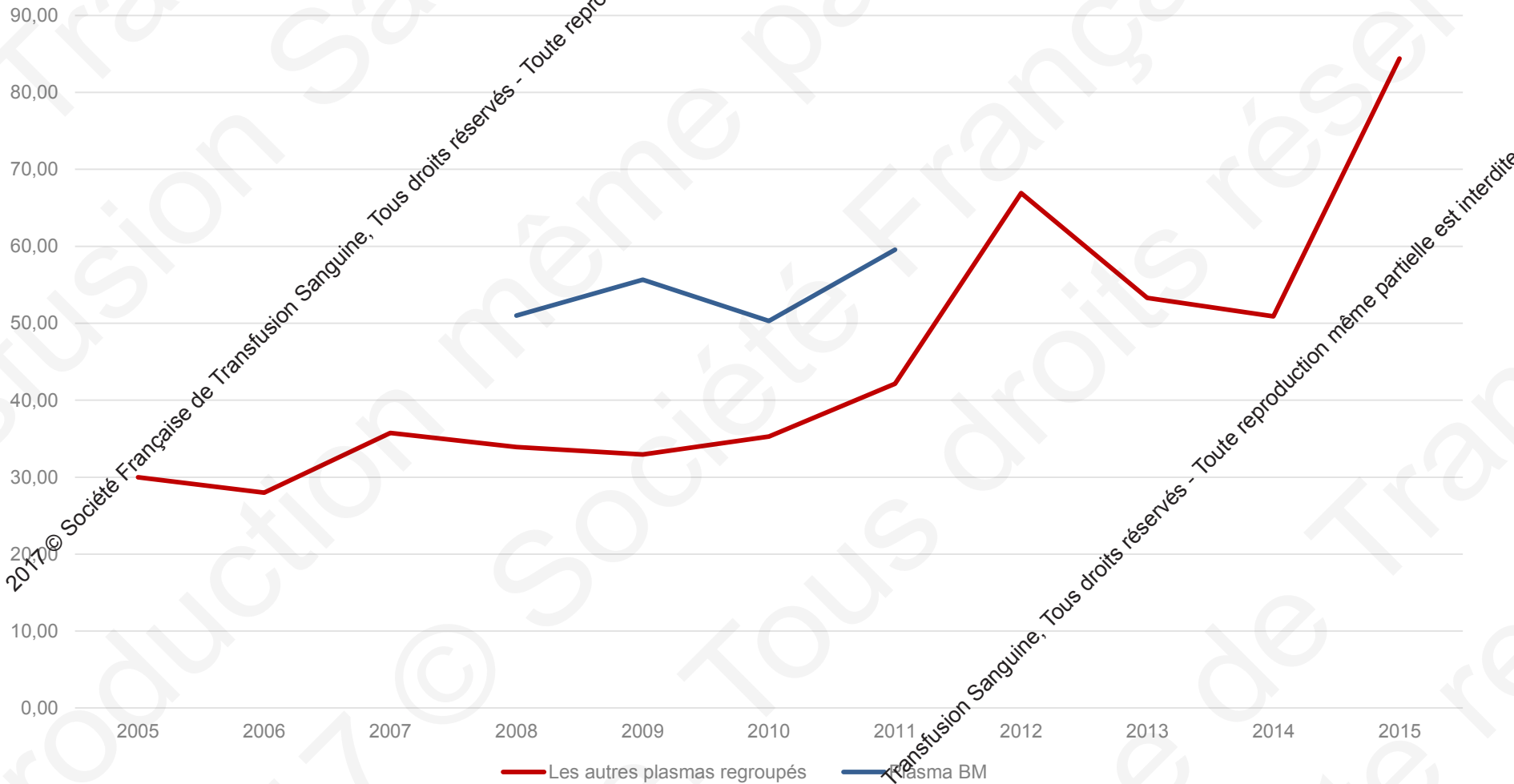
Les données antérieures et postérieures éclairent-elles la situation ?

Une tentative d'interprétation

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

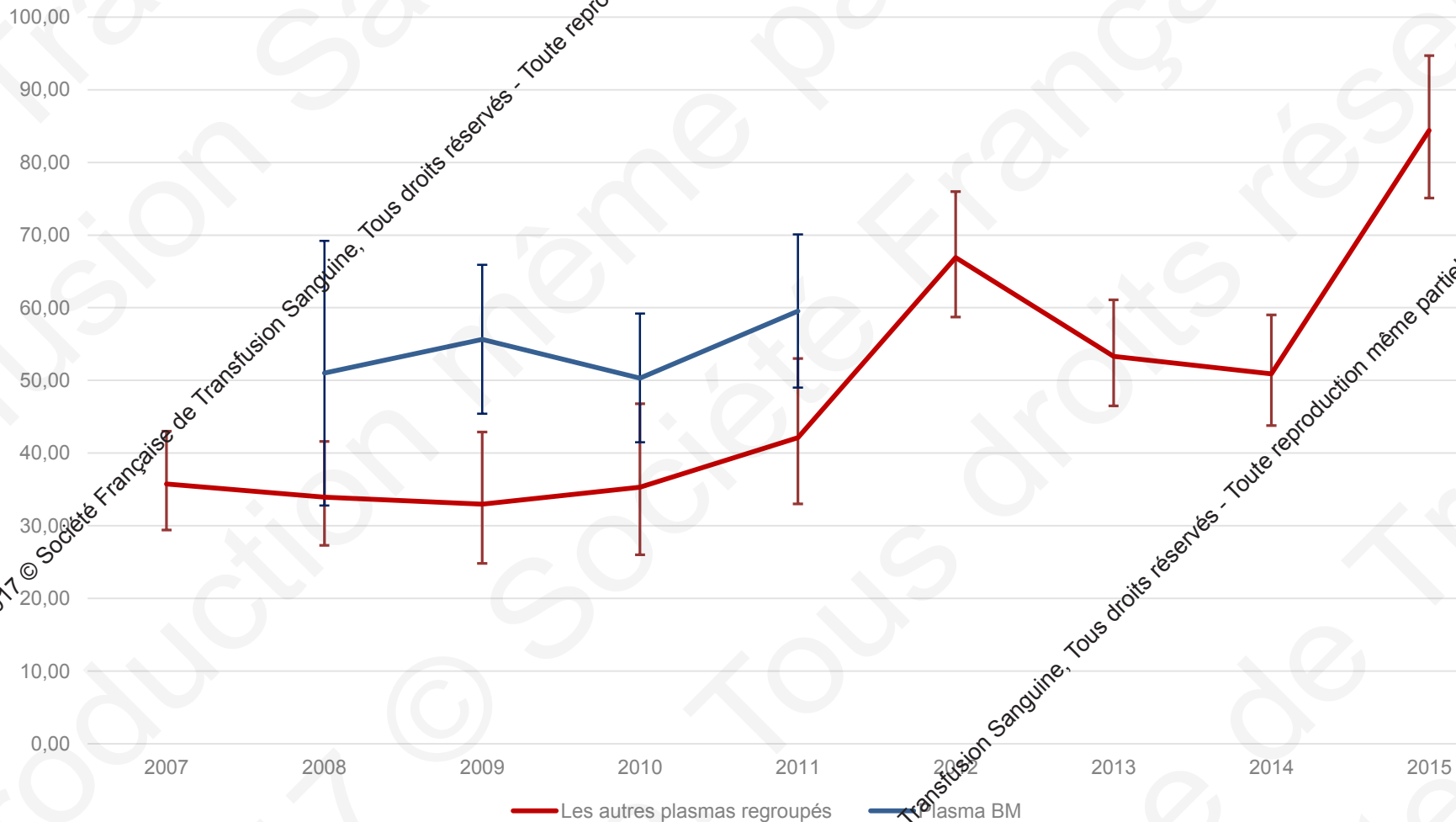
© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Réactions allergiques tout grade imputabilité 2-4 avant 2010 et 1-3 à partir du 2010 pour 100.000 PSL



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

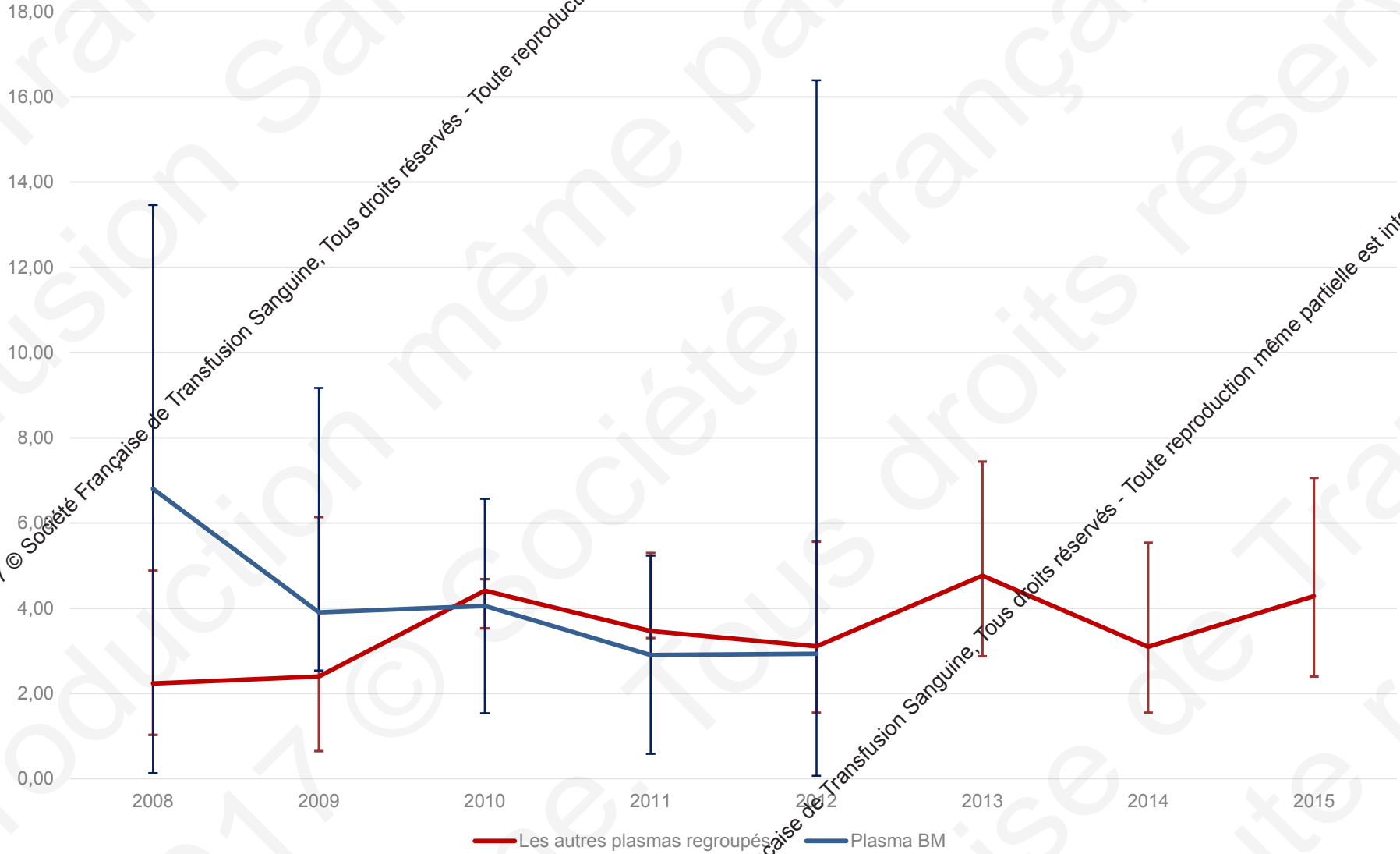
Réactions allergiques CI95% tout grade
imputabilité 2-4 avant 2010 et 1-3 à partir du 2010 pour 100.000 PSL



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Réactions allergiques CI95% grade 3-4
imputabilité 3-4 avant 2010 et 2-3 à partir du 2010 pour 100.000 PSL



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

3^{ème} conclusion provisoire

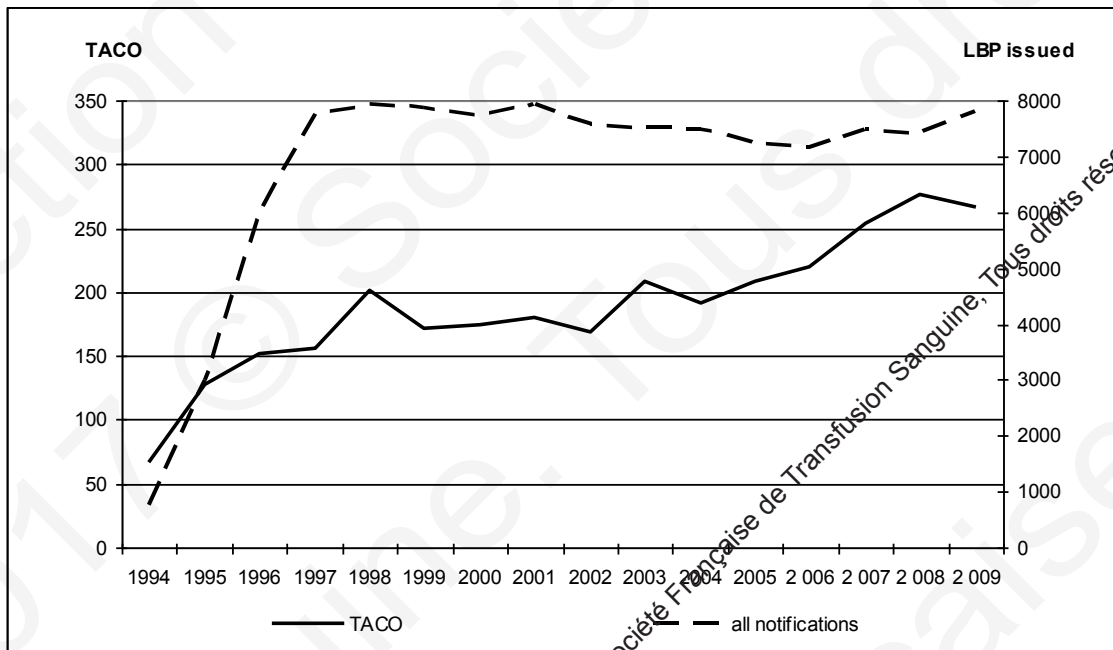
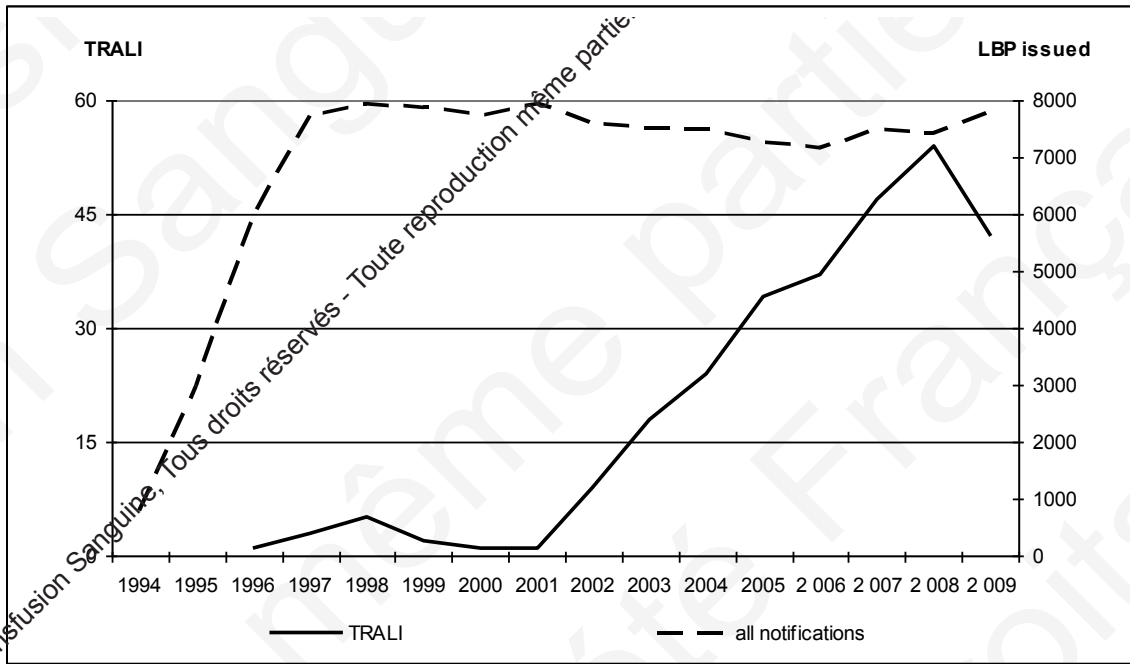
- Les notifications d'allergies au plasma augmentent après 2011
- Les intervalles de confiance se chevauchent

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quel regard porter a posteriori ?

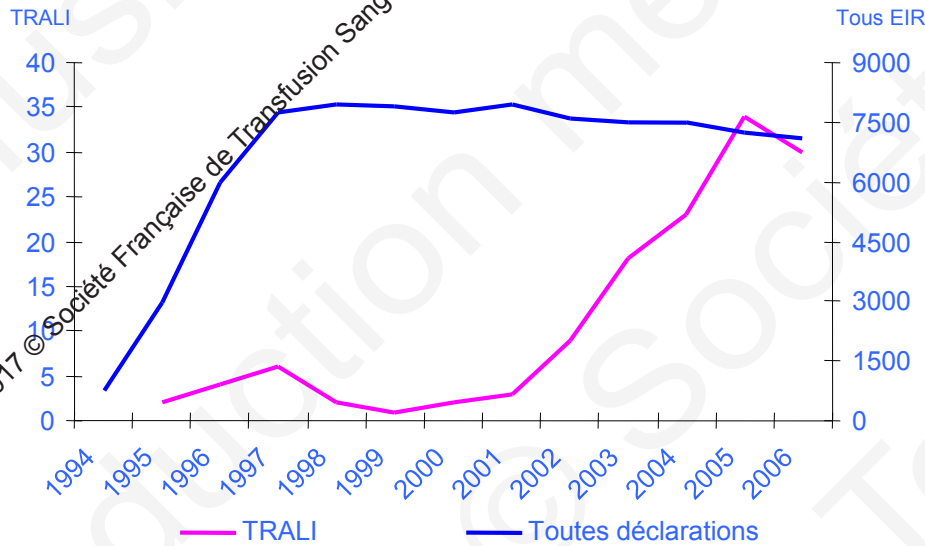
- Quelles sont les données utilisables ?
- Qu'apportent-elles ?
- Quelles étaient les données françaises en 2008-2011 ?
- Les données antérieures et postérieures éclairent-elles la situation ?
- Une tentative d'interprétation
 - *Qu'est-ce qu'un biais de déclaration ?*



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Le TRALI : une nouvelle notification



Renaudier P et al. Transfusion 2007 ; 47 (suppl 35) : 7A.

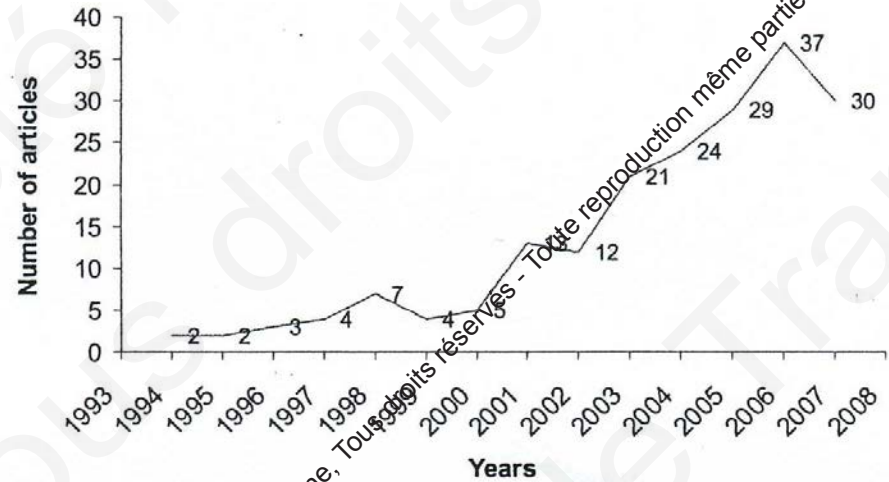


Fig. 1. Time trends of publications indexed by PubMed. The research was performed on October 16, 2007 with the key word 'TRALI'.

Renaudier P et al. Transfus Med Hemother 2008 ; 35 : 89-91.

Rapport ANSM 2011

- Année 2008 : Procédure d'exploitation des réactions allergiques graves (grades 3 et 4) lors d'une transfusion comportant du PFC-BM

- Elaboration de la nouvelle procédure d'exploration des allergies de grade supérieur ou égal à 2.

La procédure d'exploration des EIR de type allergique a été mise à jour sur e-fit. Elle concerne désormais l'ensemble des EIR de type allergique de grade supérieur ou égal 2, quels que soient les PSL impliqués. Elle préconise des examens (histamine, tryptase) à visée diagnostique en cas d'EIR de grade supérieur ou égal 2 et des tests à visée étiologique en cas d'EIR de grade 3, parmi lesquels des tests cutanés et une cytométrie en flux en cas d'EIR avec transfusion de PFC-BM.

Des travaux sont engagés afin de disposer de tests spécifiques permettant d'explorer le PFC-IA.

Une tentative d'interprétation



2 groupes

Plasma BM

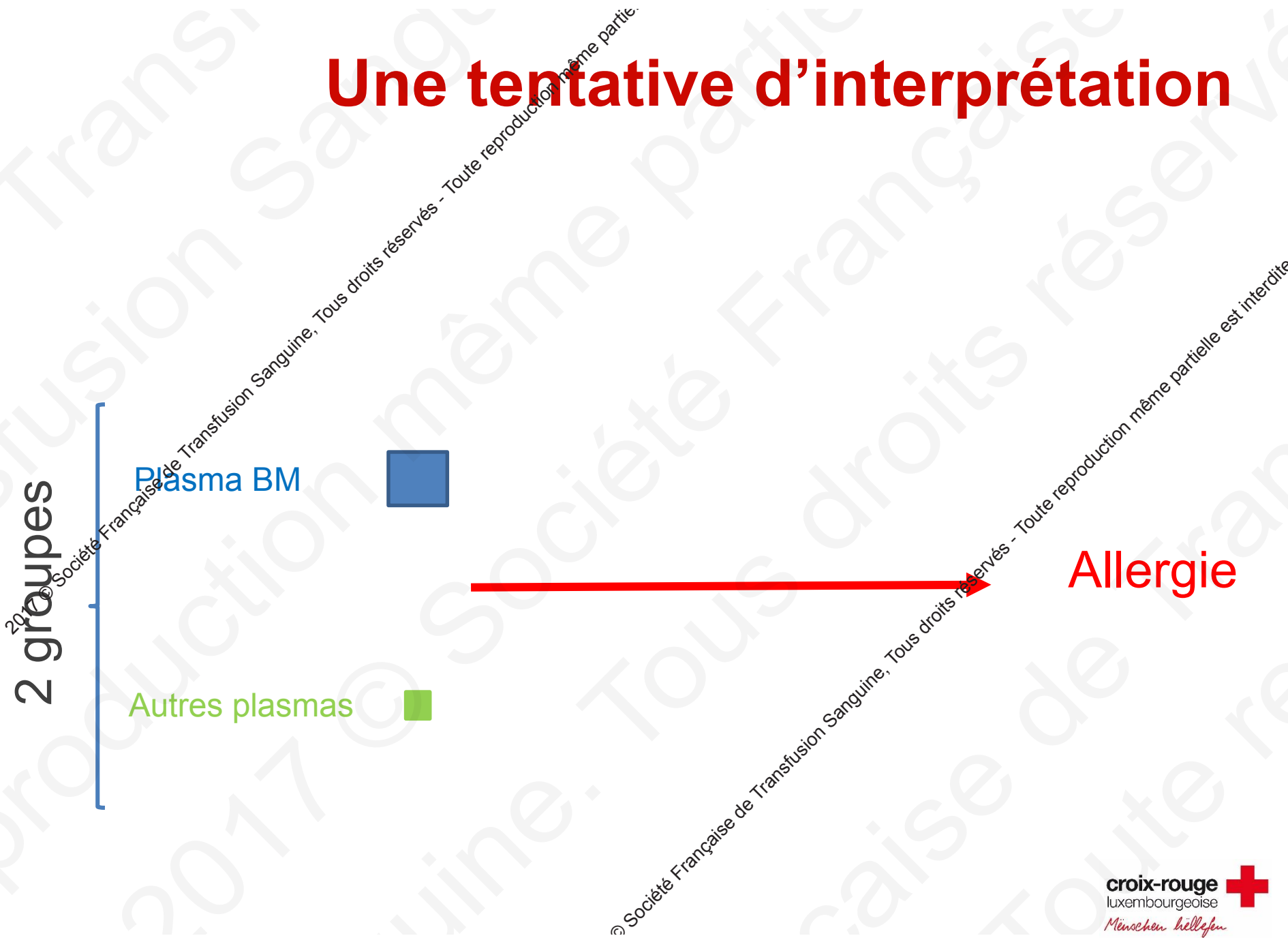
Autres plasmas

Allergie

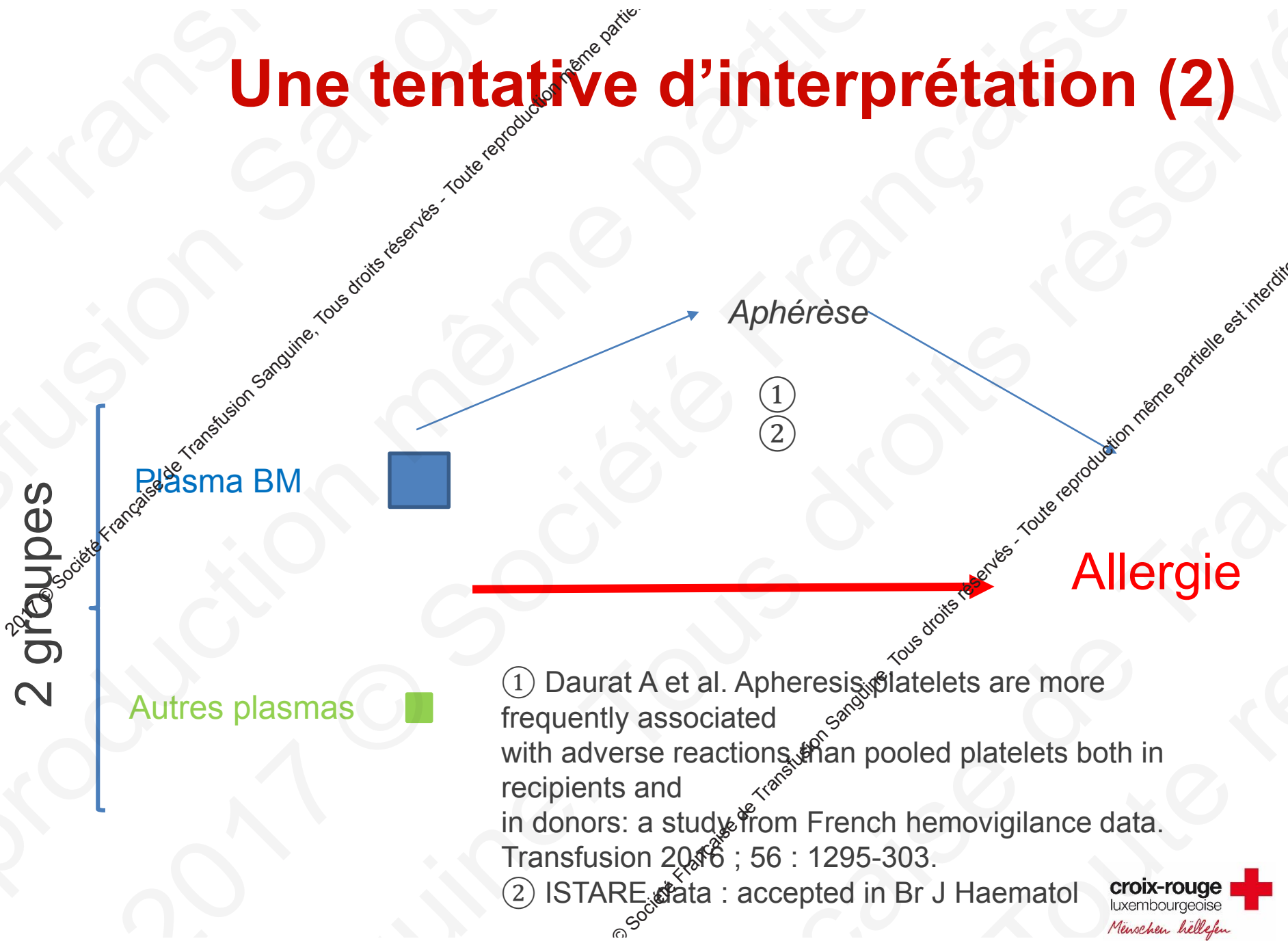
© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Une tentative d'interprétation



Une tentative d'interprétation (2)



① Daurat A et al. Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data. *Transfusion* 2016 ; 56 : 1295-303.

② ISTARÉ data : accepted in *Br J Haematol*

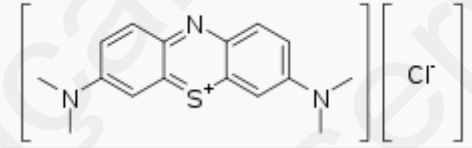
WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

Methylene blue

From Wikipedia, the free encyclopedia

Methylene blue was first prepared in 1876 by [Heinrich Caro](#).^[4]

Methylene blue



It is on the [World Health Organization's List of Essential Medicines](#), the most effective and safe medicines needed in a [health system](#).^[5]



Log₁₀
réduction
pour les
différentes
techniques
d'inactivation

| Virus | Intercept | Mirasol | THERAFLEX MB-Plasma | Octaplas ³ |
|-------------------|---|--|------------------------|-----------------------|
| HIV | ≥ 6.1 ² | 5.9 ⁶ | ≥ 5.5 ⁷ | ≥ 6.3 |
| HBV | 4.4 - 4.5 (model HBV) ² | 2.5 (model PRV) 6 | ≥ 6.0 (model DHBV) | ≥ 6.0 |
| HCV | ≥ 4.5 ² | 3.2 (model Sindbis virus) ≥ 5.2 (model WNV) | ≥ 3.8 | ≥ 5.0 |
| Parvovirus B19 | 1.8 ² | | ≥ 5.0 ⁷ | * |
| Hépatite A | ⁵ Résistant au traitement | 1.6 ⁶ | 0 ⁷ | * |
| Hépatite E | ⁵ Résistant au traitement | - | - | |
| ZIKA | ≥ 6.46-6.63 ¹ | - | ≥ 5.7 ⁸ | - |
| Chikungunya | 6.5 ² | 2.1 ⁶ | ≥ 6.6 | - |
| Dengue | ≥ 5.6 ¹ | - | ≥ 4.5 - 5.8 | - |
| WNV | ≥ 6.8 ¹ | ≥ 5.2 ⁶ | ≥ 5.8 ⁷ | ≥ 6.1 (model BVDV) |
| Chagas | > 5.0 ² | ≥ 6.0 ⁶ | ≥ 4.9 - ≥ 5.8 | |

* l'Octaplas n'est pas efficace sur les virus non enveloppés, mais des tests de dépistage sont réalisés sur le pool pour l'hépatite A, E et sur le Parvovirus B19