

Y A-T-IL UNE PLACE POUR LES TRANSFUSIONS DE GRANULOCYTES EN 2023 ?

BARZIN A (1), MAQUET C (1), DEVEY A (2), GOTHOT A (2), DUBOIS B (3), BEGUIN Y (1),
CAERS J (1), SERVAIS S (1)

RÉSUMÉ : En dépit des traitements antimicrobiens modernes, les infections bactériennes et fongiques restent des complications majeures chez les patients neutropéniques. Les transfusions de granulocytes (TG) sont apparues dans les années 1950-1960, mais les premiers essais cliniques ont été limités par la difficulté de transfuser un nombre suffisant de granulocytes viables. Le perfectionnement des techniques d'aphérèse ainsi que la stimulation pharmacologique du donneur par corticostéroïdes et/ou facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) ont permis d'améliorer le rendement des collectes. Malgré cela, des incertitudes subsistent quant à la réelle utilité clinique des TG. Peu d'études ont été réalisées depuis l'ère du G-CSF et la qualité des preuves scientifiques reste faible. La plus large étude prospective contrôlée randomisée publiée à ce jour n'a pas pu démontrer de bénéfice des TG sur la mortalité ou le contrôle des infections. Cependant, la valeur de cet essai est limitée en raison de sa faible puissance statistique (recrutement de patients insuffisant). De plus, les TG sont des procédures complexes, lourdes pour le donneur, coûteuses et associées à un risque non négligeable d'effets indésirables. Par conséquent, la place actuelle des TG dans la pratique clinique est principalement guidée par l'expérience de chaque centre. Avec l'émergence croissante de germes multirésistants, il est probable que les TG suscitent à nouveau l'intérêt dans les années à venir. Les défis seront de parvenir à une détermination définitive de leur (in)efficacité et d'uniformiser les procédures de collecte et d'administration.

MOTS-CLÉS : *Transfusion de granulocytes - Hématologie - Infection bactérienne - Infection mycotique*

IS THERE A PLACE FOR GRANULOCYTES TRANSFUSIONS IN 2023 ?

SUMMARY : Despite modern antimicrobial treatments, bacterial and fungal infections remain major complications in neutropenic patients. Granulocyte transfusions appeared in the 1950s-60s but first clinical trials were limited by the difficulty of transfusing enough viable granulocytes. The refinement of apheresis techniques as well as donor pretreatment with corticosteroids and/or granulocyte colony-stimulating growth factor (G-CSF) have led to improved collection yield. Despite this, uncertainties remain regarding the real clinical usefulness of granulocyte transfusions. Few studies have been carried out since the G-CSF era and the quality of scientific evidence remains low, mainly because of small case series. The largest prospective randomized controlled study published so far failed to demonstrate any benefit of therapeutic granulocyte transfusions on mortality or infection control. However, the quality of this trial is limited due to its low statistical power (insufficient patient recruitment). Moreover, granulocyte transfusions are complex procedures, burdensome for the donor, expensive and associated with a significant risk of adverse effects. Therefore, the current place of granulocyte transfusion in clinical practice is guided by the experience of each center. With the increasing emergence of multi-resistant germs, it is likely that granulocyte transfusion will become interesting in the coming years. Standardization of collection and administration procedures and the final proof of their (in) effectiveness will remain the challenges for the future.

KEYWORDS : *Granulocyte transfusion - Hematology - Bacterial infection - Fungal infection*

INTRODUCTION

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) ou granulocytes sont des acteurs importants du système immunitaire inné et jouent un rôle majeur dans la première ligne de défense contre les infections bactériennes et fongiques. Ils exercent leurs fonctions antimicrobiennes à travers différents mécanismes d'action tels que la phagocytose, la libération d'espèces réactives de l'oxygène, la dégranulation de protéases antimicrobiennes et la nétose (libération de fibres composées d'ADN et de protéines, et dont la fonction est de piéger des micro-organismes pathogènes) (1).

Plusieurs circonstances peuvent entraîner une diminution du nombre absolu de PNN dans le sang périphérique, notamment plusieurs maladies (leucémies, anémie aplasique, neutropénie congénitale, ...) et l'exposition à des traitements intensifs (chimiothérapie intensive, greffe de cellules souches hématopoïétiques, ...). Les patients neutropéniques sont plus vulnérables aux infections bactériennes et fongiques et le risque d'infection augmente avec la profondeur ($< 0,5 \times 10^9$ PNN absolus/L) (2) et la durée de la neutropénie (3). Ainsi, depuis les années 1950-60, des questions ont logiquement émergé quant à la possibilité et l'utilité de réaliser des transfusions de granulocytes (TG) comme traitement substitutif chez les patients atteints de neutropénie sévère et prolongée.

Bien qu'elle soit débattue depuis plusieurs années (voir ci-dessous), la question du rôle des TG continue encore aujourd'hui à intéresser la communauté des hématologues pour diverses raisons :

1) malgré une amélioration considérable des soins de support (antibiotiques et antifongiques

(1) Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(2) Laboratoire de Transfusion sanguine, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Cytaphérèse, CHU Liège, Belgique.

modernes, utilisation de facteur de croissance des granulocytes [granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF]), les infections bactériennes et fongiques restent encore des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients neutropéniques;

2) il y a une augmentation constante du nombre annuel de patients à risque de développer une neutropénie profonde et prolongée dans le monde, suite à l'augmentation du nombre de patients traités par chimiothérapie, par nouvelles associations (type vénétoclax-azacytidine pour les leucémies myéloblastiques aiguës) ou par transplantation de cellules souches hématopoïétiques (4);

3) le spectre des infections chez les patients neutropéniques a changé au cours des dernières années, avec l'émergence d'infections bactériennes multirésistantes et d'infections à moisissures invasives résistantes aux azolés. Dans de telles situations, les TG pourraient être envisagées comme thérapie de secours en cas d'échec des traitements antibiotiques et antifongiques.

Dans cet article, nous tentons d'apporter un bref aperçu historique du développement des TG et discutons les études cliniques les ayant évaluées.

APERÇU HISTORIQUE

Historiquement, la principale difficulté des TG était la collecte d'un nombre suffisant de cellules viables à perfuser. En conditions physiologiques, la production quotidienne de PNN est estimée à $\pm 0,9$ à $1 \times 10^9/\text{kg}$ de poids corporel (par exemple, $6 \times 10^{10}/\text{jour}$ pour un patient de 60 kg). De plus, la demi-vie des PNN est courte dans le sang périphérique (6 à 12 heures). Par conséquent, lorsqu'on envisage un traitement substitutif par TG, il faut prévoir la nécessité de transfuser une grande quantité de cellules à plusieurs reprises. Une des limitations principales au développement initial des TG a été la difficulté à pouvoir collecter un nombre suffisant de PNN viables. Par exemple, un «buffy coat» (préparé à partir d'une collecte de sang total chez un seul donneur sain) ne contient que 0,05 à 1×10^{10} PNN, soit environ 60 à 120 fois moins que la dose quotidienne produite par un individu de 60 kg dans une situation physiologique, ce qui est insuffisant pour pouvoir envisager une thérapie de remplacement par TG.

Pour tenter de surmonter ce problème, les premiers cas cliniques de TG signalés dans les années 1960 ont été réalisés avec des concen-

trés de PNN prélevés sur des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (5). Bien qu'elle ait effectivement permis des rendements d'environ 0,2 à 18×10^{10} PNN par concentré de PNN, cette méthode a été rapidement abandonnée en raison de considérations éthiques évidentes concernant le risque de transfusion de cellules néoplasiques. C'est à la fin des années 1960 que les TG ont été rendues possibles grâce au développement des techniques de cytophérèse en flux continu, avec séparation des composants sanguins en circuit extra-corporel. De telles procédures ont permis de collecter 1×10^{10} PNN par don (après 6 à 7 heures d'aphérèse). Dans les années 1970, plusieurs approches ont été développées pour tenter d'augmenter encore davantage le nombre de PNN collectés par aphérèse. Il est apparu que le rendement d'un don unique pouvait être doublé ou triplé, soit par des protocoles de préparation (dits de «stimulation») du donneur par des corticostéroïdes (le plus souvent de la dexaméthasone) avant le don, soit par l'utilisation d'une solution macromoléculaire (tel l'hydroxyéthyl amidon (HES)) comme agent de sédimentation pour les aphérèses (6, 7). Les premiers augmentent le nombre de PNN circulant dans le sang périphérique du donneur (phénomène de démargination de PNN par les corticostéroïdes) et la seconde permet une meilleure séparation entre les couches de globules blancs et les autres composants sanguins dans la centrifugeuse.

Dans les années 1970, la TG a été accueillie avec enthousiasme par la communauté médicale et, de 1970 à 1985, une série d'études de phase II et comparatives (randomisées et non randomisées) ont été menées pour évaluer l'efficacité clinique des TG chez les patients neutropéniques infectés (8-16). Cependant, les résultats de ces études étaient inconstants, certaines d'entre elles ayant montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de contrôle des infections (8-13) tandis que d'autres non (14, 15). En 2005, une méta-analyse Cochrane a tenté de synthétiser les résultats des huit essais randomisés réalisés durant cette période (17) et n'a montré qu'un bénéfice modeste possible en faveur des TG en termes de mortalité (risque relatif [RR] = 0,64, intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,33 - 1,26) mais avec un niveau d'évidence très faible en raison d'une forte hétérogénéité statistique, reflétant la diversité clinique et/ou méthodologique des études (Chi-square 11,3, I^2 : 56 %) (17). Entre autres facteurs, il existait une grande variabilité entre les études en termes de doses de PNN perfusées. Or, plusieurs de ces études ont suggéré un effet dose-dépendant, avec une dose minimale d'au moins

1×10^{10} PNN qui semblait requise pour être efficace. Ainsi, dans une sous-analyse évaluant les 4 essais transfusant des doses de PNN plus élevées (strictement $> 1 \times 10^{10}$ PNN/transfusion) un impact positif significatif de la TG en termes de survie à 3 semaines était mis en évidence (RR = 0,37, IC 95 % 0,17 - 0,82).

L'intérêt pour la TG s'est encore renouvelé dans les années 1990, avec la découverte et la mise à disposition du G-CSF. Des études ont démontré que la stimulation des donneurs avec le G-CSF en association avec des corticostéroïdes permettait des dons plus riches en PNN, avec la collecte de 5 à 10×10^{10} PNN par concentré d'aphérèse (18, 19). Des études ont également montré qu'en transfusant des doses plus élevées de PNN, il était possible d'observer un incrément significatif du taux de PNN dans le sang des patients neutropéniques transfusés ($> 1 \times 10^9$ PNN absolus/L pendant 1 à 1,5 jours après la transfusion) (20). En plus de l'amélioration quantitative en PNN des concentrés d'aphérèse, il a également été suggéré que la stimulation des donneurs avec le G-CSF pouvait avoir un impact qualitatif bénéfique sur les PNN collectés. En effet, la mobilisation par G-CSF induit la circulation de granulocytes plus immatures qui ont une demi-vie plus longue. Il a également été rapporté que le G-CSF retardait l'apoptose des PNN (21) et améliorait certaines de leurs propriétés fonctionnelles (activité bactéricide, chimiotactisme et fonctions oxydatives) (22-24). Concernant les problèmes liés aux donneurs, l'administration de G-CSF à des personnes en bonne santé semble sans risque, mais le manque de données à long terme ne permet pas une affirmation définitive et une pharmacovigilance clinique continue est recommandée.

Depuis quelques années, certains centres utilisent également des concentrés de PNN «poolés» à partir de «buffy coat» obtenus à partir de donneurs multiples (GASP = «Granulocytes in Additive Solution and Plasma»). Ceux-ci semblent bénéficier d'un profil de sécurité similaire et sont utilisés notamment depuis 2012 au Royaume-Uni (25, 26). Pour le futur, différentes autres possibilités sont à l'étude dont la fabrication *in vitro* de concentrés granulocytaires développés à partir de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes induites ou de cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+. À l'avenir, les concentrés de PNN pourraient être produits à l'avance, cryoconservés et mis à disposition en cas de besoin (27).

UTILITÉ ACTUELLE DES TG POUR LE TRAITEMENT D'UNE INFECTION ACTIVE CHEZ LES PATIENTS NEUTROPÉNIQUES

ESSAIS RANDOMISÉS

Seulement deux essais contrôlés randomisés de phase III ont été menés à l'ère du G-CSF pour évaluer l'efficacité clinique des TG chez les patients présentant une infection active et une neutropénie sévère liée à une chimiothérapie intensive ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le premier essai avait inclus 74 patients adultes présentant une neutropénie fébrile (PNN $< 0,5 \times 10^9/L$ et une durée attendue d'aplasie > 5 jours) associée à des infiltrats pulmonaires, une infection des tissus mous ou une infection fongique invasive prouvée (selon les critères EORTC/MSG) (28). Les patients avaient été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement antimicrobien standard avec ou sans TG (réalisées ≥ 3 fois par semaine). Les concentrés de PNN avaient été collectés par aphérèse chez des donneurs prétraités avec du G-CSF ($5 \mu g/kg$) uniquement (sans corticothérapie), avec une dose médiane de $0,6 \times 10^9$ PNN/kg par TG. Le nombre médian de TG administrées était de 3 avec des extrêmes de 1 à 13. Cet essai n'a pas démontré de différence significative en termes de survie aux jours 28 et 100 après la randomisation entre le groupe TG par rapport au groupe témoin (84 % contre 82 % au jour 28 et 69 % contre 72 % au jour 100, respectivement). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de certaines limites de l'étude :

- 1) cette étude a été clôturée prématurément en raison d'un faible recrutement, limitant la puissance des conclusions de l'essai;
- 2) les résultats ont été présentés en analyse en intention de traiter (ITT), sans tenir compte des «crossover» entre les groupes;
- 3) les patients des deux bras de l'étude ont récupéré un taux sanguin de PNN acceptable plus rapidement que prévu, avec un court délai entre la première TG et la récupération du taux de PNN (44 % des patients du bras TG ont reçu 1 à 2 transfusions avant la récupération hématologique), faisant supposer que les patients avaient une neutropénie de courte durée, peut-être insuffisamment longue pour permettre la démonstration d'un effet bénéfique des TG;
- 4) enfin, les auteurs ont exprimé des difficultés éthiques à randomiser une population dont la vie est menacée et qui aurait pu bénéficier de l'intervention.

La seconde étude était l'essai RING ("Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes") (29). Cette étude était attendue par la communauté médicale comme l'essai décisif qui confirmerait ou infirmerait définitivement l'utilité clinique des TG. Cet essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III (14 centres) avait été initialement conçu pour inclure des patients adultes ou pédiatriques avec une neutropénie sévère post-chimiothérapie ou secondaire à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant des infections bactériennes documentées ou des infections fongiques invasives prouvées/probables. Cependant, en raison du faible recrutement, les critères d'inclusion avaient ensuite été modifiés pour permettre l'inclusion des patients présentant une neutropénie associée à des syndromes d'insuffisance médullaire et des patients présentant des infections présumées/possibles. Les patients avaient été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement antimicrobien standard avec ou sans TG quotidienne provenant de donneurs sains stimulés par G-CSF et dexaméthasone. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer «le succès du schéma thérapeutique» au jour 42, un critère d'évaluation composite défini comme une survie avec une réponse clinique de l'infection au jour +42 après la randomisation. L'étude avait été initialement pensée pour inclure 236 patients. Malheureusement, seulement 114 patients ont pu être inclus (en raison d'un faible recrutement) et le critère d'évaluation principal n'a pu être évalué que pour 97 d'entre eux (certains patients ayant quitté l'étude avant le 42^{ème} jour, la plupart en raison d'une réorientation vers des soins palliatifs). Parmi ces 97 patients, 48 avaient bénéficié d'un traitement par TG et 49 avaient reçu uniquement un traitement antimicrobien (patients contrôles). La majorité des patients avaient été inclus en raison d'une infection bactérienne (73 % contre 27 % des patients présentant une infection fongique invasive au moment de la randomisation). Les patients du bras TG ont reçu en moyenne 5 TG (extrêmes de 1 à 20) avec une dose médiane de PNN de $5,49 \times 10^{10}$ par TG (intervalle interquartile $2,6 - 7,25 \times 10^{10}$). Dans ces conditions, l'essai n'a pas réussi à démontrer une différence significative entre les deux groupes pour le critère d'évaluation principal (succès des TG), même dans les sous-analyses stratifiées par type d'infection, site d'infection ou profil de risque des patients. Il n'y avait pas non plus de différence sur la survie à 90 jours après randomisation pour les deux groupes de patients. Cependant, ces résultats

doivent être nuancés dans leur interprétation en raison de plusieurs limites de l'étude :

1) cette étude ne peut pas non plus démontrer formellement l'absence d'efficacité de la TG en raison de sa faible puissance statistique (47 %) due au faible recrutement;

2) il n'est pas exclu que la forte hétérogénéité des doses de TG ait également pu impacter les résultats de l'étude. Dans 30 % des cas, la dose cible de PNN par TG (définie dans le protocole comme une dose totale $\geq 4 \times 10^{10}$) n'a pas été atteinte et, dans une analyse *post hoc*, l'étude a montré que les patients ayant reçu des doses plus élevées de PNN ($\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg}/\text{TG}$) ont connu une meilleure survie que ceux ayant reçu des doses plus faibles ($p < 0,01$). Cependant, ces sous-analyses univariées doivent également être interprétées avec prudence car les doses de PNN collectées étaient fortement dépendantes du centre où les aphérèses étaient réalisées («effet centre» non exclu).

De manière générale, une critique que l'on peut adresser à ces deux études randomisées est qu'elles évaluent l'intérêt des TG en première ligne concomitamment avec l'antibiothérapie de première ligne. Alors qu'en pratique, les TG sont utilisées chez des patients qui sont réfractaires aux antibiotiques. Cependant, une étude dans cette indication est très difficile à réaliser car le recrutement serait trop faible.

AUTRES ÉTUDES

Plusieurs autres travaux, avec un niveau de preuve inférieur (séries de cas, essais de phase II, essais comparatifs non randomisés) ont été publiés à l'ère du G-CSF et des agents antimicrobiens modernes (30-40). Cependant, ils ont fourni des résultats contradictoires. La grande hétérogénéité des procédures de prélèvement PNN, des doses et des schémas d'administration ainsi que des indications (type d'infections) et du profil des patients (neutropénie liée au traitement ou syndromes d'insuffisance médullaire) sont susceptibles d'avoir contribué à de telles disparités de résultats et à rendre leur interprétation et leur comparaison impossibles. Par conséquent, il n'est pas exclu que les TG puissent être bénéfiques dans certaines situations cliniques, mais pas dans toutes.

SITUATIONS SPÉCIFIQUES DES INFECTIONS FONGIQUES

Dans une analyse rétrospective du MD Anderson Cancer Center, Raad et coll. (36) ont rapporté le devenir de 128 patients atteints de neutropénie prolongée et d'aspergillose

invasive prouvée ou probable et les ont comparés entre les patients ayant reçu ($n = 53$) ou non ($n = 75$) des TG en plus d'un traitement antifongique. Le taux moyen de PNN par TG était de $5,5 \times 10^{10}$. De manière intéressante, ils ont observé une mortalité significativement plus élevée chez les patients ayant reçu des TG par rapport aux patients témoins (60 % contre 40 % à 12 semaines, respectivement, $p = 0,023$). Ils ont également rapporté une incidence élevée d'événements indésirables liés aux TG, plus particulièrement pulmonaires (aggravation de l'essoufflement et/ou des infiltrats pulmonaires à l'imagerie dans les 48 heures suivant la TG chez 53 % des patients, avec une issue fatale pour certains d'entre eux). À la lumière de ces résultats, les auteurs ont conclu que les TG ne sont pas recommandées pour traiter l'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques, ou du moins doivent être réalisées avec une grande prudence.

Au contraire, Quillen et coll. (41) ont rapporté des résultats encourageants avec les TG dans une analyse rétrospective de 32 patients atteints d'anémie aplasique sévère avec neutropénie sévère ($PNN < 0,2 \times 10^9/L$) et ayant été traités par TG en raison d'une infection fongique invasive prouvée/probable ($n = 18$) ou bactérienne ($n = 17$) ne répondant pas à un traitement antifongique ou antibiotique approprié pendant 24 à 48 heures. La survie globale observée jusqu'à la sortie de l'hôpital était de 58 % pour la cohorte totale et de 44 % pour les patients atteints d'une infection fongique invasive réfractaire, ce qui peut être considéré comme assez élevé pour une telle population avec un pronostic généralement très sombre. Parmi les complications liées aux TG, ils ont rapporté cinq complications pulmonaires aiguës (définies comme une diminution de la saturation en oxygène associée à des infiltrats pulmonaires détectés radiographiquement), dont quatre attribuées à une surcharge liquidienne et une à une allo-immunisation HLA. Par conséquent, les auteurs ont suggéré que les TG pourraient être utiles chez les patients neutropéniques atteints d'infections résistantes au traitement médicamenteux, comme traitement de transition jusqu'à la sortie d'aplasie.

Kadri et coll. (39) ont rapporté rétrospectivement leur expérience monocentrique des TG chez une population très sélectionnée de onze patients neutropéniques souffrant de fusariose invasive (prouvée, probable ou possible). La fusariose est une infection fongique invasive rare qui survient chez les patients profondément neutropéniques et la plupart des espèces de *Fusarium* sont relativement résistantes à tous les traitements antifongiques actuellement

disponibles. Dans cette étude, la progression de l'infection avait été constatée chez tous les patients malgré un traitement antifongique maximisé. Après TG, une réponse en termes de contrôle infectieux a été observée chez 10 patients sur 11, avec une survie au J+30 de 91 % et au J+100 de 73 %, ce qui semble être une évolution relativement favorable par rapport à l'expérience clinique habituelle avec ce type d'infections (infections réfractaires aux traitements médicamenteux et taux de mortalité très élevé).

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS APRÈS TG

Les événements indésirables (EI) à la transfusion sont plus fréquents après les TG qu'après les transfusions d'autres produits sanguins (érythrocytes, concentrés plaquettaires ou plasma). L'incidence rapportée des EI après TG varie entre 25 à 50 %. La plupart des complications liées aux TG sont légères ou modérées (grades 1-2), mais elles peuvent parfois être graves (1 %) (30).

La fièvre et les frissons sont les EI les plus courants. D'autres EI incluent des réactions pulmonaires caractérisées par une dyspnée, une hypoxémie et l'apparition d'infiltrats pulmonaires apparaissant ou s'aggravant après TG. Leur incidence varie de 0 % à 50 % selon les sources. Les réactions pulmonaires pourraient être liées à une surcharge liquidienne ou à des lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion (« Transfusion-Related Acute Lung Injury », TRALI). Le TRALI se produit lorsque les PNN transfusés sont séquestrés dans la circulation pulmonaire en raison de lésions inflammatoires endothéliales, et activés par des allo-anticorps. Les facteurs de risque de réactions pulmonaires comprennent une allo-immunisation antérieure du receveur (présence d'anticorps anti-HLA ou anti-HNA contre les PNN transfusés) et une infection pulmonaire. On parle de TRALI « inversé » après TG pour le distinguer du TRALI classique qui se produit à la suite de l'activation des PNN du patient par des allo-anticorps contenus dans le produit sanguin, en particulier après transfusion de plasma unitaire. L'utilisation concomitante d'amphotéricine B a également été soupçonnée d'entraîner un risque majoré de réactions pulmonaires selon certains auteurs (42, 43). Bien que cela n'ait pu être formellement démontré, une période de deux heures entre l'administration de l'amphotéricine B et la TG est généralement recommandée par principe de prudence.

L'allo-immunisation *de novo* induite par les TG n'est pas rare (14 à 80 %). La conséquence d'une telle allo-immunisation est qu'elle peut diminuer l'efficacité des transfusions ultérieures de PNN ou de plaquettes, augmenter le risque de TRALI et compromettre le succès d'une future transplantation allogénique de cellules souches (risque accru de rejet de greffon). Si le patient est candidat à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le maximum de précautions doit être pris pour éviter une allo-immunisation contre les antigènes HLA spécifiques du donneur (éviter d'utiliser le donneur de la future greffe pour le don de TG). Des maladies du greffon contre l'hôte associées à la TG ont également été rapportées, bien que rares avec l'irradiation préalable des poches de granulocytes. Enfin, comme pour tous les produits sanguins, les TG sont associées à un risque faible (mais non nul) d'infections transmissibles. La sélection de donneurs séronégatifs pour le cytomégalovirus (CMV) doit notamment être une priorité chez les patients receveurs CMV séronégatifs pour le don de PNN.

MISE EN ŒUVRE EN PRATIQUE

Les guidelines, le cadre légal concernant la sélection des donneurs (apparentés ou non apparentés) pour le don de PNN, les protocoles

de stimulation du donneur avant le don (corticostéroïdes +/-G-CSF) et les techniques d'aphérèse (avec ou sans HES) varient selon les pays. À titre d'exemple, le protocole utilisé dans notre institution est renseigné dans la **Figure 1**.

POINTS DE VUE DES EXPERTS

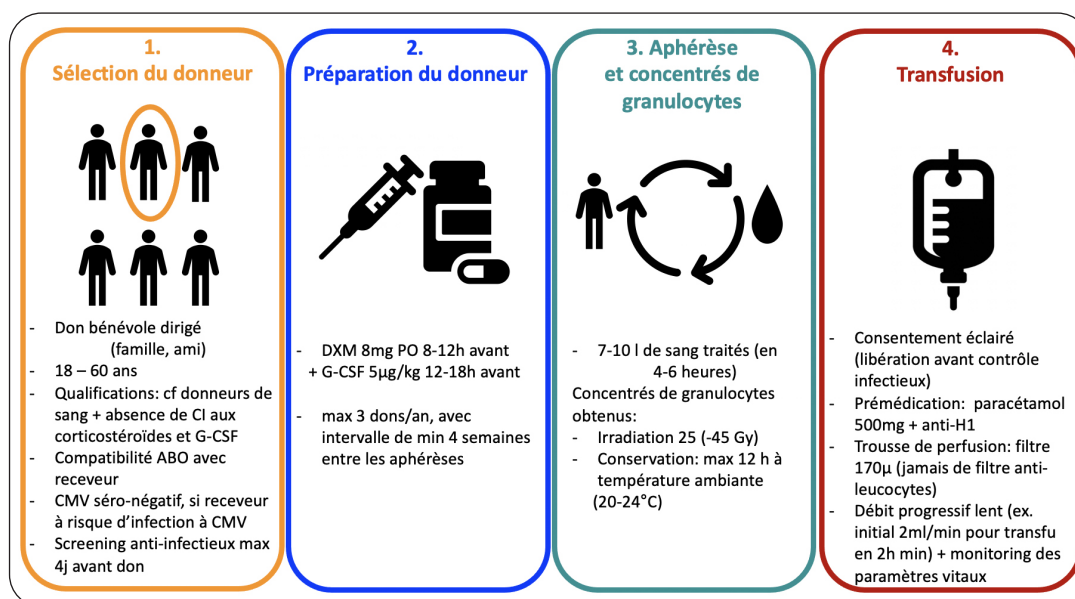
Quelle est la place des TG en hématologie clinique en 2023 ? Il est très difficile de répondre à cette question aujourd'hui car aucune position fondée sur l'«Evidence-Based-Medicine» n'est possible sur base des données actuelles publiées. En effet, dans la littérature, il existe à la fois des arguments pour et contre les TG (**Figure 2**). Les arguments qui plaident en la défaveur du recours aux TG sont :

- 1) l'absence de preuve solide de leur efficacité,
- 2) le fait qu'il s'agisse de procédures complexes, lourdes pour le donneur, et coûteuses et,
- 3) le risque non négligeable de survenue d'effets secondaires indésirables à ce traitement.

À l'inverse, certains constats plaident en faveur du recours aux TG :

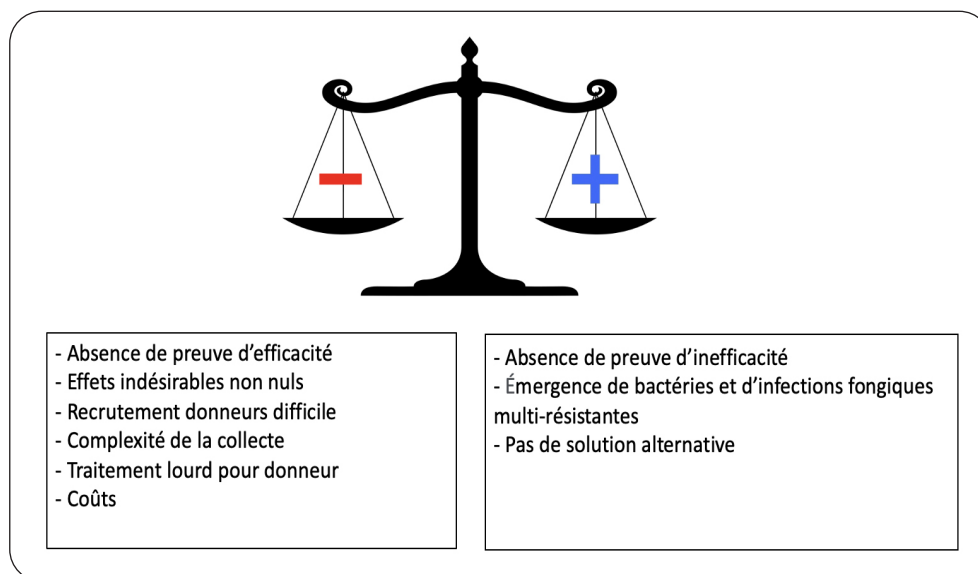
- 1) il n'existe pas non plus de preuve formelle de leur inefficacité et,
- 2) avec l'émergence d'agents pathogènes multirésistants, les TG apparaissent parfois comme une alternative pour traiter les patients infectés

Figure 1. Mise en œuvre des TG : protocole CHULiège



CI : contre-indication; DXM : dexaméthasone; G-CSF : granulocyte colony stimulating factor; HEA : hydroxyéthyl amidon.

Figure 2. Arguments pour et contre les transfusions de granulocytes



sévèrement neutropéniques. Idéalement, il serait utile de redévelopper de larges essais contrôlés randomisés bien conçus pour déterminer définitivement l'efficacité et les indications exactes des TG. Il est toutefois peu probable qu'une telle étude soit menée et publiée à l'avenir.

La plupart des experts recommandent aujourd'hui de réserver les TG à des cas bien sélectionnés d'infections réfractaires aux médicaments chez les patients sévèrement neutropéniques et encouragent, lors de la prise de décision, une consultation multidisciplinaire entre l'hématologue clinicien et le médecin de transfusion. Aussi, si une thérapie de TG est débutée, tout doit être mis en œuvre pour la réaliser dans les meilleures conditions possibles. Bien que cela ne soit pas fermement démontré, la dose de PNN par TG et la fréquence des transfusions semblent être déterminantes pour l'efficacité du traitement dans la plupart des études. Un minimum de 0,6 à 1 X 10⁹ PNN/kg de poids du receveur par TG est souhaitable avec des transfusions répétées (par ex. un jour sur deux) et pendant une durée suffisante (au moins jusqu'à la résolution de l'infection).

CONCLUSION

En l'absence de données factuelles incontestables et de recommandations précises, la place actuelle des TG dans la pratique clinique est principalement guidée par l'expérience de chaque centre. Pour l'avenir, il serait utile de poursuivre

la documentation de nos expériences cliniques avec cette thérapie. Cependant, afin de pouvoir comparer les expériences entre centres, une standardisation des procédures de collecte et de transfusion reste nécessaire, notamment en ce qui concerne les protocoles de stimulation des donneurs et les techniques d'aphérèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:159-75.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;**64**:328-40.
3. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;**100**:345-51.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018;**53**:1139-48.
5. Freireich EJ, Levin RH, Whang J, et al. The function and fate of transfused leukocytes in leukopenic recipients. *Ann N Y Acad Sci* 1964;**113**:1081-9.
6. Bearden JD, Coltman CA, Ratkin GA. Hydroxyethyl starch and prednisone as adjuncts to granulocyte collection. *Transfusion* 1977;**17**:141-6.
7. Iacone A, Bartolomeo P, Girolamo G, Torlontano G. Hydroxyethyl starch and steroid improved collection of normal granulocytes with continuous flow centrifugation gravity leukapheresis. *Haematologica* 1981;**66**:645-55.
8. Graw RG, Herzig G, Perry S, Henderson ES. Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 1972;**287**:367-71.

9. Higby DJ, Yates JW, Henderson ES, Holland JF. Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. Clinical and laboratory studies. *N Engl J Med* 1975;**292**:761-6.
10. Lowenthal RM, Grossman L, Goldman JM, et al. Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukæmia and aplastic anæmia. *Lancet* 1975;**1**:353-8.
11. Alavi JB, Root RK, Djerassi I, et al. A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 1977;**296**:706-11.
12. Vogler WR, Winton EF. A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am J Med* 1977;**63**:548-55.
13. Herzig RH, Herzig GP, Graw RG, et al. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 1977;**296**:701-5.
14. Scali G, von Felten A, Fehr J, et al. Granulocyte substitution in febrile leukemia patients with bone marrow aplasia. 1. Results of a prospective study. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;**108**:1583-5.
15. Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. *Ann Intern Med* 1982;**97**:509.
16. Bow EJ, Schroeder ML, Louie TJ. Pulmonary complications in patients receiving granulocyte transfusions and amphotericin B. *Can Med Assoc J* 1984;**130**:593-7.
17. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2055:CD005339.
18. Stroncek DF, Yau YY, Oblitas J, Leitman SF. Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone. *Transfusion* 2001;**41**:1037-44.
19. Liles WC, Huang JE, Llewellyn C, et al. A comparative trial of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers. *Transfusion* 1997;**37**:182-7.
20. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;**95**:3302-9.
21. Drewniak A, van Raam BJ, Geissler J, et al. Changes in gene expression of granulocytes during in vivo granulocyte colony-stimulating factor/dexamethasone mobilization for transfusion purposes. *Blood* 2009;**113**:5979-98.
22. Dale D, Liles W, Llewellyn C, et al. Neutrophil transfusions: kinetics and functions of neutrophils mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone. *Transfusion* 1998;**38**:713-21.
23. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000;**40**:414-9.
24. Joos K, Herzog R, Einsele H, et al. Characterization and functional analysis of granulocyte concentrates collected from donors after repeated G-CSF stimulation. *Transfusion* 2002;**42**:603-11.
25. Morton S, Fleming K, Stanworth SJ. How are granulocytes for transfusion best used? The past, the present and the future. *Br J Haematol* 2023;**200**:420-8.
26. Massey E, Harding K, Kahan BC, et al. The granulocytes in neutropenia 1 (GIN 1) study: A safety study of granulocytes collected from whole blood and stored in additive solution and plasma. *Transfus Med* 2012;**22**:277-84.
27. West KA, Conry-Cantilena C. Granulocyte transfusions: Current science and perspectives. *Semin Hematol* 2019;**56**:241-7.
28. Seidel MG, Peters C, Wacker A, et al. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant* 2008;**42**:679-84.
29. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015;**126**:2153-61.
30. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;**95**:3302-9.
31. Lee JJ, Chung IJ, Park MR, et al. Clinical efficacy of granulocyte transfusion therapy in patients with neutropenia-related infections. *Leukemia* 2001;**15**:203-7.
32. Hübel K, Carter RA, Liles WC, et al. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion* 2002;**42**:1414-21.
33. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:1491-500.
34. Sachs UJ, Reiter A, Walter T, et al. Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections. *Transfusion* 2006;**46**:1909-14.
35. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, et al. Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* 1999;**106**:689-96.
36. Raad II, Chaftari AM, Al Shuaibi MM, et al. Granulocyte transfusions in hematologic malignancy patients with invasive pulmonary aspergillosis: outcomes and complications. *Ann Oncol* 2013;**24**:1873-9.
37. Öztürkmen S, Altuntaş F, Olcaş L. Granulocyte transfusion therapy in paediatric patients with severe neutropenic infection. *Transfus Apher Sci* 2013;**48**:381-5.
38. Díaz R, Soundar E, Hartman SK, et al. Granulocyte transfusions for children with infection and neutropenia or granulocyte dysfunction. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;**31**:425-34.
39. Kadri SS, Remy KE, Strich JR, et al. Role of granulocyte transfusions in invasive fusariosis: systematic review and single-center experience. *Transfusion* 2015;**55**:2076-85.
40. Nikolajeva O, Mijovic A, Hess D, et al. Single-donor granulocyte transfusions for improving the outcome of high-risk pediatric patients with known bacterial and fungal infections undergoing stem cell transplantation: a 10-year single-center experience. *Bone Marrow Transplant* 2015;**50**:846-9.
41. Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 2009;**94**:1661-8.
42. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, et al. Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: Adverse reactions? *Am J Hematol* 1989;**31**:102-8.
43. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med* 1981;**304**:1185-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Maquet C, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : cmaquet@chuliege.be