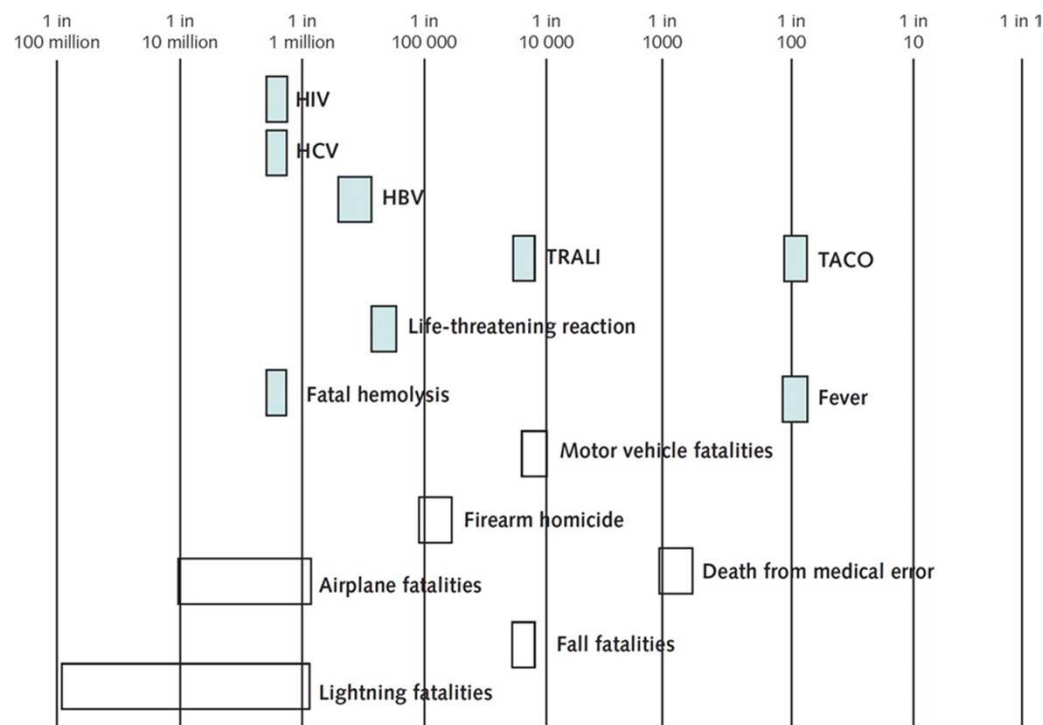




Inactivation des PSL: présent et futur

Journées de Médecine Transfusionnelle – Cochin - 14 novembre 2013 - R. Djoudi

La transfusion sanguine: un système « ultra-sur » ...aujourd'hui



Carson J L et al. *Ann Intern Med* doi:10.1059/0003-4819-156-12-201206190-00429

Le risque de transmission d'agents pathogènes par la transfusion est inhérent à l'origine humaine des produits sanguins

La sécurité infectieuse en transfusion sanguine c'est le rocher de Sisyphe

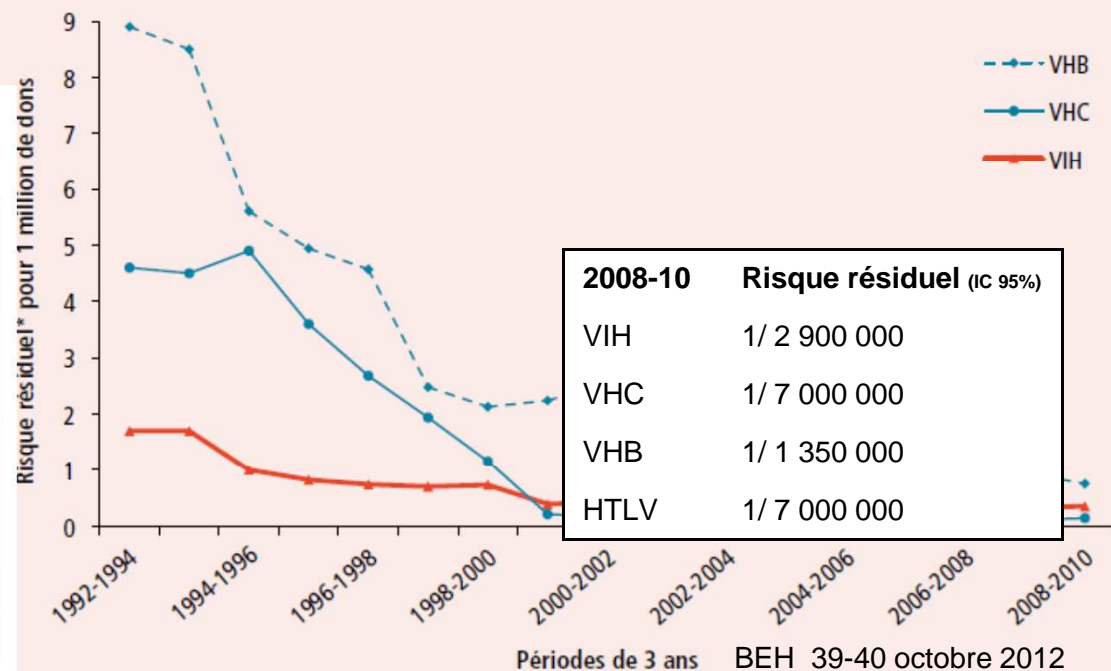
- Émergence (nouveau)
- Réémergence
- Dissémination (voyage)
- Modification des écosystèmes

Are there consistent patterns to potential TT-EIDs?

| Disease Agent Attribute | Traditional Disease/Agent | | | | | | | | | | Emerging Infectious Disease/Agent | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|-----|---------|--------|-----------------------------------|---------|-----|------|-----|-----|-----|-----|------------|--|
| | SYPH | HBV | HCV | HIV | HTLV | SARS | HV-S | CMV | Malaria | Chagas | Leishmania | Babesia | HEV | DENV | WNV | VZV | SFV | HAV | Parvovirus | |
| Viral agent | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chronic, persistent infection | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Detectable in plasma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Transmitted sexually | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| High incidence/transmission in MSM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| High incidence/transmission in IDU | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vector-borne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fig. 2. Patterns of key characteristics of transfusion-transmissible (TT) EID agents. Those listed to the left of the arrow are the traditional TT agents of concern up to the year 2000, while those to the right are selected recent TT-EID agents.

Figure 5 Évolution du risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion entre 1992 et 2010 en France / Figure 5 Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections between 1992 and 2010 in France



risque résiduel pour l'HTLV étant très faible, il n'est pas représenté

Pourquoi une atténuation des pathogènes => accroître la sécurité transfusionnelle

- Eliminer le risque résiduel par les virus majeurs
- Réduire le risque infectieux émergent
- Réduire le risque d'agents non dépistés systématiquement (parasites, bactéries, CMV)
- Réduire le risque immunologique (prévention *GvH-PT*)

Quelles interrogations?

- Efficacité variable suivant les différentes méthodes en fonction des agents pathogènes
- Efficacité limitée en cas de charge infectieuse élevée et pour des virus non enveloppés (VHA, VHE) voire inefficace (prions, spores bactériens)
- Altération quantitative et qualitative des composants sanguins traités: quelle incidence clinique?
- A quel coût pour quelle efficacité et quel bénéfice /risque?

Méthodes actuelles et en développement

| | Plasma Thérapeutique | | | | Concentrés de plaquettes | | | CGR et Sang total | |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Solvant-détergent (EFS) | Intercept (Cerus) | Mirasol (Terumo BCT) | Theraflex (Maco Pharma) | Intercept (Cerus) | Mirasol (Terumo BCT) | Theraflex UV platelets (Maco Pharma) | Frane (Cerus) | Mirasol (Terumo BCT) |
| Cible | Membrane lipidique | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques | Acides nucléiques |
| | Tween et X-triton | Amotosalen (S-59)+UVA | Riboflavine (vit B2)+UV | Bleu de méthylène+UVB | Amotosalen (S-59)+UVA | Riboflavine (vit B2)+UV | UVC | S303 | Riboflavine (vit B2)+UV |
| Virus env | oui | oui | oui | oui | oui | oui | +/- | oui | oui |
| Virus nu | Non* | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- |
| Bactéries | + (filtration) | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Parasites | - | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Utilisation en routine | France et à l'étranger | France et à l'étranger | À l'étranger | A l'étranger | France (régions) et à l'étranger | À l'étranger | En évaluation | En évaluation | En évaluation |

Diversité des méthodes actuelles d'atténuation

- Action sur acides nucléiques ou sur enveloppe lipidique
- Action par illumination (UVC) seule ou associée à une substance naturelle ou synthétique
- Action sur agents intra-cellulaires ou non
- Applicable sur certains produits sanguins

Plasma thérapeutique en France

- Solvant Détergent (SD) depuis 1992 en France (100 dons), Intercept (amotosalen + UVA), Bleu de méthylène + UVB → arrêt 1^{er} mars 2012 en France

Concentrés de Plaquettes en France

- Intercept (France : Alsace, Réunion et Antilles)
- Risque bactérien: dépister ou « inactiver »?

| | CGR | CPA | MCP |
|----------------------------|-----------|---------|---------|
| Nombre IBTT 2012 | 2 | 2 | 1 |
| Cessions | 2 432 076 | 149 663 | 140 514 |
| Risque 1/ x PSL | 1 216 038 | 74 832 | 140 514 |
| Incidence pour 100 000 PSL | 0,08 | 1,34 | 0,71 |

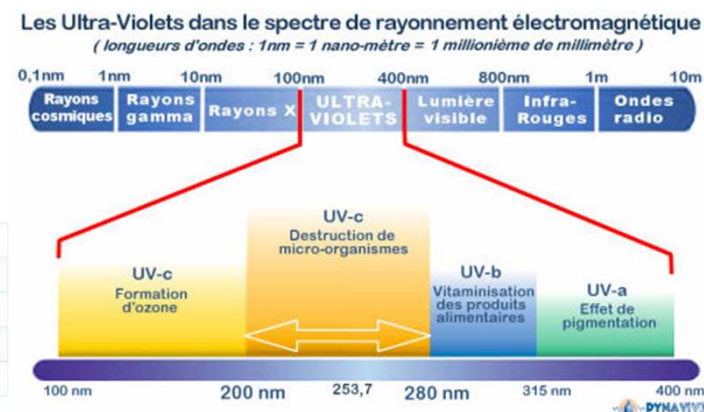


Illustration « risque bactérien et CP » dépistage ou atténuation?

Mesures préventives: sélection donneur et IPD, diversion 30 ml, déleucocytation, swirling...

Risque augmente avec la durée de conservation

Certains pays: réduction validité 4 j (Allemagne) voire 3 j (Japon)

Gravité: bactéries Gram négatifs

Dépistage bactérien

Plusieurs méthodes, la plus répandue étant la culture bactériologique (Bac Alert)

Inconvénients: pas de détection 100%, faux positifs

Hollande (2001), USA, GB (2010), Allemagne...

Cout +

Traitement des CP par atténuation

Efficacité (sauf cas de bactéries sporulées: *Bacillus*, *Clostridium*)

Inconvénients: perte en plaquettes, rendement post-transfusionnel, évaluation efficacité clinique

Belgique et Suisse, implantation très hétérogène dans d'autres pays

Cout ++

Quelle place pour les méthodes d'atténuation des pathogènes?

Au présent dans une situation sécuritaire maîtrisée

- Pas de méthode universelle (*tous les PSL*) à ce jour (3-5 ans?) obligation de maintenir tous les tests biologiques
- Avantages et inconvénients discutés en termes de bénéfices/ risques
- Attitude très contrastée dans tous les pays sur une utilisation des procédés actuellement disponibles
- Intérêt dans les situations épidémiques, face à un risque émergent (pour certains PSL en complément d'autres mesures).

A l'avenir en fonction de l'évolution technologique et de l'environnement sanitaire: une doctrine à construire

- Arrêt de certaines mesures de sécurité sanitaire? CMV, AC anti-Hbc (HBV), dépistage de la syphilis, irradiation gamma?
- Modification de la sélection clinique et/ou surtout biologique (arrêt de tests sérologique) est plus discuté
- Intérêt du traitement du sang total pour les pays en développement (*endémie palustre*)