

**SFTS**

2021

XXX<sup>e</sup> CONGRÈS  
**MARSEILLE**  
24-26 novembre 2021  
PALAIS DU PHARO

# Déclaration de conflits d'intérêts

**Daniel Kientz**

EFS Grand Est

Site de Strasbourg

**Je n'ai pas de conflits d'intérêt**

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

**SFTS**

2021

XXX<sup>e</sup> CONGRÈS  
**MARSEILLE**  
24-26 novembre 2021  
PALAIS DU PHARO

# Les procédés d'atténuation des pathogènes

## Techniques – Spectre d'inactivation

**Daniel Kientz**  
**EFS Grand Est**



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Historique

- **Les crises sanitaires des années 70 et 80 entraînent une prise de conscience du risque infectieux lié aux produits sanguins**
  - **Contaminations de patients hémophiles par du F VIII avec VHB, VHC et VIH**
  - **Contaminations de patients transfusés avec PSL avec les mêmes agents infectieux**
- **→ Chaîne de mesures destinées à assurer la sécurité infectieuse des PSL**
  - **Sélection médicale des donneurs → fiabilité de l'entretien**
  - **Tests de dépistage → fenêtres silencieuses, agents émergents ou inconnus**
  - ***Atténuation des pathogènes → spectre d'efficacité; maintien des propriétés du produit; toxicité***
  - **Conditions de préparation, de conservation, et de transport des PSL**

# Rationnel de l'atténuation des pathogènes

- **Attitude proactive vis-à-vis d'agents émergents ou inconnus**
  - Par opposition à l'attente de nouveaux tests de dépistage ou la mise en place de techniques de détection bactérienne
- **Idéalement, assouplissement de certaines mesures de sélection des donneurs, voire disparition de certains tests de dépistage**
- **Action sur les acides nucléiques → action sur les leucocytes qui permet d'éviter l'irradiation des PSL et ses propres inconvénients (qualité des produits, durée de conservation)**
- **Nécessité d'un impact minimal sur la qualité des PSL**
- **Absence de toxicité**
- **Nécessité de dossiers de validation robustes et de programmes d'hémovigilance**

# Les techniques disponibles

## • Les techniques physiques

- Ce sont les premières utilisées, notamment pour les MDS
  - « Chauffage » ou Pasteurisation à  $+60^{\circ}\text{C}$  → efficace sur les principaux virus d'intérêt. Inutilisable pour les cellules
  - Etapes de filtration et de nanofiltration → éliminent les bactéries et les parasites
  - Efficacité sur un large spectre de pathogènes
  - Nécessité d'ajout d'agents stabilisants, protecteurs des protéines thermolabiles
- Plus récemment: utilisation de l'illumination aux UVC pour l'atténuation des pathogènes dans les concentrés plaquettaires
  - UVC → génération de dimères pyrimidiques empêchant la réplication des acides nucléiques
  - Pas de substance exogène introduite dans les PSL
  - Génération de radicaux libres
  - Interrogations sur la cinétique de formation du thrombus (conservation++)

# Les techniques disponibles

## • Les techniques photo-chimiques

### • Amotosalen + UVA

- Psoralène de synthèse de faible poids moléculaire → pénétration dans les membranes et intercalation dans les acides nucléiques
- Illumination UVA → liaisons covalentes irréversibles

#### Limites sur virus non enveloppés

- Impact sur les plaquettes jeunes avec ARN mitochondrial?

### • Riboflavine (vitamine B2) + UV (en évaluation en France)

- Fixation aux acides nucléiques. Illumination → transfert d'énergie et oxydation de la guanine
- Génération de radicaux libres ++ → Fonctions des plaquettes?

### • Bleu de méthylène + lumière visible (non autorisé en France à ce jour)

- Forte affinité du BM pour membranes lipidiques → limites sur virus non enveloppés
- Interrogations sur réactions allergiques

# Les techniques disponibles

## • Les techniques chimiques

- **Traitement Solvant-détergent (MDS + plasma « médicament »)**
  - **+++ pour virus enveloppés**
  - **--- pour virus non enveloppés (mais filtration et effet poolage)**
  - **Impact sur certaines protéines plasmatiques ( $\alpha 2$  antiplasmine, multimères THPM du FvW)**
  - **Inutilisable sur les produits cellulaires**
- **S-303 pour globules rouges et sang total (en évaluation)**
  - **Même mécanisme que Amotosalen-UVA, mais les liaisons sont rendues covalentes par abaissement du pH (hémoglobine absorbe UV)**
  - **Interrogations sur impact de la technique sur la durée de vie des GR**
  - **A ce jour, technique très manuelle rendant son utilisation complexe à l'échelle des productions de GR nécessaires**

# Les techniques disponibles: Pour quels PSL?

	Plasma thérapeutique			
<b>Technique (industriel)</b>	<b>Solvant-détergent (Octapharma)</b>	<b>Intercept (Cerus)</b>	<b>Mirasol (Terumo)</b>	<b>Theraflex (Maco Pharma)</b>
<b>Principe actif</b>	<b>Tween et Triton X100</b>	<b>Amotosalen + UVA</b>	<b>Riboflavine (vit B2) + UV</b>	<b>Bleu de méthylène + UVB</b>
<b>Cible</b>	<b>Membrane lipidique</b>	<b>Acides nucléiques</b>	<b>Acides nucléiques</b>	<b>Acides nucléiques</b>
<b>Utilisation en routine</b>	<b>France* et à l'étranger</b>	<b>France et à l'étranger</b>	<b>A l'étranger</b>	<b>A l'étranger</b>

\* C'est un MDS disponible dans certaines PUI des hôpitaux

	Concentrés plaquettaires		
<b>Technique (industriel)</b>	<b>Intercept (Cerus)</b>	<b>Mirasol (Terumo)</b>	<b>Theraflex UV (Maco Pharma)</b>
<b>Principe actif</b>	<b>Amotosalen + UVA</b>	<b>Riboflavine (vit B2) + UV</b>	<b>UVC</b>
<b>Cible</b>	<b>Acides nucléiques</b>	<b>Acides nucléiques</b>	<b>Acides nucléiques</b>
<b>Utilisation en routine</b>	<b>France et à l'étranger</b>	<b>A l'étranger</b>	<b>En évaluation</b>

	CGR ou sang total	
<b>Technique (industriel)</b>	<b>Intercept (Cerus)</b>	<b>Mirasol (Terumo)</b>
<b>Principe actif</b>	<b>S 303</b>	<b>Riboflavine (vit B2) + UV</b>
<b>Cible</b>	<b>Acides nucléiques</b>	<b>Acides nucléiques</b>
<b>Utilisation en routine</b>	<b>En évaluation</b>	<b>En évaluation</b>

Aucun déploiement en routine aujourd'hui



# Spectres d'atténuation dans les concentrés plaquettaires

Bactéries	Concentrés plaquettaires		
	Amotosalen-UVA	Riboflavine-UV	UVC
Staphylococcus aureus	++	++	++
Escherichia coli	++	++	++
Borrelia burgdorferi	+	NC	NC
Treponema pallidum	++	NC	NC
Serratia marcescens	++	NC	++
Staphylococcus epidermidis	++	+	++
Acinetobacter baumannii	++	NC	++
Yersinia enterocolitica	++	+	NC
Enterobacter cloacae	++	NC	++
Bacillus cereus (spores)	-	-	±

Parasites	Concentrés plaquettaires		
	Amotosalen-UVA	Riboflavine-UV	UVC
Plasmodium falciparum	++	+	++
Trypanosoma cruzi	++	++	++
Babesia microti	++	++	++
Leishmaniose	++	++	NC

Virus	Concentrés plaquettaires		
	Amotosalen-UVA	Riboflavine-UV	UVC
VIH	++	++	-
VHB	++	++	++
VHC	++	NC	NC
Chikungunya	++	+	NC
West Nile	++	+	++
SARS-CoV1	++	+	+
SARS-CoV2	+	++	NC
MERS-CoV	++	NC	+
Dengue	++	-	++
Zika	++	NC	++
Parvovirus	-	NC	++
VHA	-	-	++

# Spectres d'atténuation dans les plasmas thérapeutiques

Virus	Plasma thérapeutique			
	Amotosalen-UVA	Riboflavine-UV	BM	SD
VIH	++	++	++	++
VHB	++	NC	++	++
VHC	++	NC	NC	++
Chikungunya	++	NC	NC	NC
West Nile	++	++	++	NC
SARS-CoV1	++	NC	+	NC
<b>SARS-CoV2*</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	NC	NC
MERS-CoV	++	++	+	NC
Dengue	++	-	++	NC
Zika	++	NC	++	NC
Parvovirus	-	NC	++	-
VHA	-	-	-	-

Parasites	Plasma thérapeutique			
	Amotosalen-UVA	Riboflavine-UV	BM	SD
Plasmodium falciparum	++	++	++	++
Trypanosoma cruzi	++	++	++	++

\*Intéressant en période de pandémie  
pour renforcer la sécurité si préparation  
de plasma convalescent

# Spectres d'atténuation dans les globules rouges/sang total

## Amotosalen-UVA

Table 2 Pathogen reduction with the amustaline/GSH system for RBCs

Type	Characteristic	Organism	Log reduction <sup>a</sup>	
Bacterial	Gram-negative	<i>Yersinia enterocolitica</i> [63]	≥6.8 ± 0.2	
		<i>Serratia marcescens</i> [63]	5.1 ± 0.1	
		<i>Escherichia coli</i> [63]	≥6.7 ± 0.1	
		<i>Salmonella choleraesuis</i> [65]	3.9 ± 0.1	
		<i>Pseudomonas fluorescens</i> [65]	3.0 ± 0.1	
	Gram-positive	<i>Klebsiella oxytoca</i> [65]	≥6.3 ± 0.3	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> [63]	>7.1 ± 0.1	
		<i>Staphylococcus aureus</i> [36]	>5.1 ± 0.3	
		Cell-associated human immunodeficiency virus [63]	>5.9 ± 0.1	
		Bovine viral diarrhoea virus (BVDV; hepatitis C model) [63]	>4.8 ± 0.0	
Viral	Enveloped, ssRNA (+)	Zika virus (ZIKV) [62]	>5.99 ± 0.2	
		Chikungunya virus (CHIKV) [58]	>5.8 ± 0.2	
		Dengue virus (DENV) [57]	>6.61 ± 0.2	
		Vesicular stomatitis virus (VSV) [109]	5.7 ± 0.2	
		Duck hepatitis B virus (DHBV; hepatitis B model) [59]	>5.1 ± 0.2	
	Enveloped, dsDNA	Cytomegalovirus (HSV model for CMV) [36]	≥6.0	
		Bluetongue virus (BTV) [63]	≥5.0 ± 0.1	
		Human adenovirus 5 (ADS) [63]	>7.4 ± 0.2	
		Non-enveloped, ssRNA	Feline calicivirus (FCV) [64]	>6.8 ± 0.1
		Protozoal	Intra-erythrocytic parasite	<i>Babesia microti</i> [70]
<i>Plasmodium falciparum</i> [110]	>7.9 ± 2.3			

## Riboflavine-UV

Table 2. *In vitro* studies examining the efficacy of WB PRT

Target	Reference	Design	Infectious dose	Inactivation dose	Result (log inactivation)
White cells	Fast <i>et al.</i> (2013)	GVHD mouse model		80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	PHA = 0 Allo-Ag = 0
<i>Babesia Microti</i>	Tonnetti <i>et al.</i> (2013)	WB infected hamster blood	10E1-10E6 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	≥5
<i>Trypanosoma Cruzi</i>	Tonnetti <i>et al.</i> (2012)	WB spiked cultured trypanomastigote cells	4-4000 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	≥3.5
<i>Leishmania Donovanii</i>	Tonnetti <i>et al.</i> (2015)	Monocytes infected with promastigotes	10E1-10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	3
<i>Plasmodium falciparum</i>	El Chaar <i>et al.</i> (2013)	WB spiked cultured <i>Pf</i>	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	15d delay or ≥6
HCV	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	160 J (m)RBC <sup>-1</sup>	Negative at 21d or ≥6
<i>Bacillus cereus</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	2.7
<i>Escherichia coli</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	5.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	4.1
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	3.2
<i>Serratia liquefaciens</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	5.9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	≥5.1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Yonemura <i>et al.</i> (2017)	Spiked culture	10E5 mL <sup>-1</sup>	80 J (m)RBC <sup>-1</sup>	4.4

GVHD, graft vs host disease; J, Joule; *Pf*, *Plasmodium falciparum*; PHA, polyhaemagglutinin; RBC, red blood cell.

## Progress towards an appropriate pathogen reduction technology for whole blood in Africa

Soraya Amar El Dsouqui,<sup>1</sup> Marion C. Lanteri,<sup>2</sup> Rudolf Schwabe,<sup>1</sup> Anja Gresziczek,<sup>1</sup> Anne North,<sup>2</sup> Nina Mufti,<sup>2</sup> Yassongui Mamadiou Sekongo,<sup>3</sup> John Pitman<sup>2</sup> & Claude Tayou Tagny<sup>4,5</sup>

ISBT Science Series (2019) 0, 1-13

## Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility

J.-P. Allain<sup>1</sup> & R. Goodrich<sup>2</sup>

Transfusion Medicine, 2017

# Déploiement géographique des techniques d'atténuation des pathogènes dans les PSL

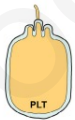
**Table I - Current pathogen inactivation technologies, mechanisms, applications and licensing status.**

Manufacturer	Technology	Key mechanisms	Transfusion components	Licensing	Countries
Cerus	INTERCEPT®	Amotosalen + UVA Light (320-400 nm)	Platelets (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class III) 2002	22
	INTERCEPT®	Amotosalen + UVA Light (320-400 nm)	Plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class III) 2006	13
	INTERCEPT®	S-303 (FRALE)	Red cells	n/a	-
	INTERCEPT®	S-303 (FRALE)	Whole blood	n/a	-
Terumo BCT	Mirasol®	Riboflavin + UVB Light (280-360 nm)	Platelets (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class IIB) 2007	18
	Mirasol®	Riboflavin + UVB Light (280-360 nm)	Plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class IIB) 2008	11
	Mirasol®	Riboflavin + UVB Light (280-360 nm)	Whole blood	CE marked 2015	-
Macopharma	THERAFLEX®	UVC light	Platelets	CE marked (class IB) 2009	-
	THERAFLEX®	Filtration + Methylene Blue + visible light (400-700 nm)	Fresh frozen plasma (apheresis or whole blood-derived)	CE marked (class III) 2004	15
Octapharma	Octaplas (S/D)	Solvent/Detergent	Large-pool of plasma (apheresis or whole blood-derived)	Licensed (in UK) 1998	32

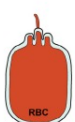
Storage Temperature



(snap frozen) < -25°C (4°C after thawing) or lyophilized



20°C to 24°C



2°C to 6°C

Pathogen Major Threats

Countries with Optimal Screening Infrastructure

Virus ++  
Bacteria low risk

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Virus ++  
Bacteria ++

Pathogen Reduction Treatment

Registered usage

Octaplas S-D  
MB-Light

Intercept-UVA  
Mirasol PRT-UVB  
Theraflex-UVC

S-303 PRT

## Towards pathogen inactivation of red blood cells and whole blood targeting viral DNA/RNA: design technologies, and future prospects for developing countries

Victor J. Drew<sup>1</sup>, Lassina Barro<sup>1,2</sup>, Jerard Seghatchian<sup>3</sup>, Thierry Burnouf<sup>1,4</sup>

*Blood Transfus* 2017; 15: 512-21 | DOI 10.2450/2017.0344-16

Globalement, seul l'hémisphère nord déploie ces technologies aujourd'hui. Intérêt d'un sang total atténué pour les pathogènes dans les pays où ce PSL reste majoritaire?

# Données d'utilisation: Efficacité de l'atténuation des pathogènes



France



Switzerland



Belgium

Year	Conventional Platelets		INTERCEPT Platelets	
	Units Transfused (n)	Transfusion Transmitted Sepsis (Fatalities)	Units Transfused (n)	Transfusion Transmitted Sepsis (Fatalities)
2006-13 <sup>1,2</sup>	2,023,600	44 (8)	153,951	0 (0)
2014 <sup>2</sup>	278,788	2 (0)	26,676	0 (0)
2015 <sup>2</sup>	272,836	4 (1)	33,666	0 (0)
2016 <sup>2</sup>	285,305	1 (0)	21,806	0 (0)
2017 <sup>2</sup>	242,906	2 (0)	66,004	0 (0)
2005-14 <sup>3,4,5</sup>	156,719	16 (3)	130,797	0 (0)
2015 <sup>3,4</sup>	0	0 (0)	36,439	0 (0)
2016 <sup>3,4</sup>	0	0 (0)	38,374	0 (0)
2017 <sup>3,4</sup>	0	0 (0)	37,490	0 (0)
2018 <sup>3</sup>	0	0 (0)	38,947	0 (0)
2009-12 <sup>5</sup>	207,659	4 (0)	110,660	0 (0)
2013 <sup>5</sup>	40,344	0 (0)	29,450	0 (0)
2014 <sup>5</sup>	38,221	3 (0)	28,834	0 (0)
2015 <sup>5</sup>	8,253	0 (0)	57,428	0 (0)
2016 <sup>5</sup>	0	0 (0)	65,501	0 (0)
<b>Total</b>	<b>3,554,631</b>	<b>76 (12)</b>	<b>876,029</b>	<b>0 (0)</b>

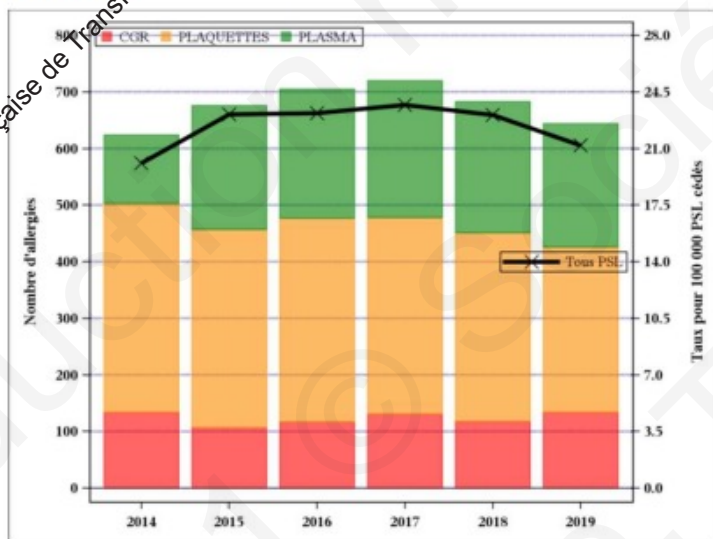


Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

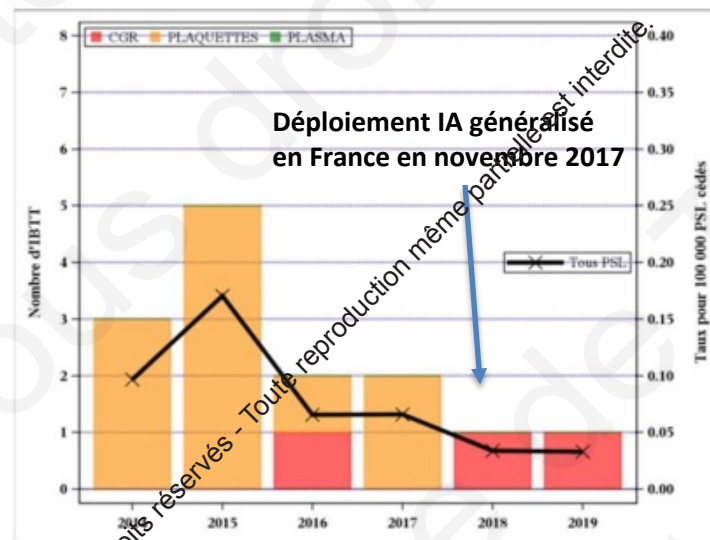
# Données d'utilisation (efficacité de l'atténuation des pathogènes et réduction d'autres EIR)

## Analyses rétrospectives de transfusions de plaquettes IA Rapport d'Hémovigilance 2019 – ANSM

Evolution 2014-2019 des allergies d'imputabilité 2 ou 3 déclarées



Evolution 2014-2019 des IBTT d'imputabilité 2 ou 3



- Réduction des réactions allergiques? (Mertès et al. Transfusion 2019)
- Maitrise GVHD sans irradiation

Déploiement généralisé  
Amotosalen-UVA: Novembre 2017

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conclusions

- L'atténuation des pathogènes dans les PSL est un élément supplémentaire dans l'amélioration continue de la sécurité transfusionnelle infectieuse
- Les technologies disponibles ont des spectres d'atténuation satisfaisant par rapport à la plupart des agents transmissibles significatifs en transfusion (chaque technologie a ses limites)
- Là où ces technologies ont été déployées, l'important risque bactérien, lié à la transfusion de plaquettes sanguines est à ce jour maîtrisé
- Intérêt majeur dans le cadre des pathogènes émergents
- Données d'hémovigilance très satisfaisantes sur le plan de l'efficacité et de la sécurité des PSL atténués (> 4M de produits transfusés en France à ce jour)
- Développement en cours pour les CGR (voire le ST)