

JOURNÉE UTILISATEURS DES PRODUITS SANGUINS LABILES

01/06/18



LA RÉDUCTION DES PATHOGENES DANS LES PRODUITS SANGUINS LABILES

Sabine CLEMENT- Responsable Préparation PSL

EFS Auvergne Rhône Alpes – Site de DECINES

efs.sante.fr

VIRO-ATTENUATION A L'AMOTOSALEN

1- PRINCIPE TECHNIQUE INTERCEPT®

1.1 Principe

1.2 Efficacité sur les pathogènes

2- PRODUITS PLAQUETTAIRES

2.1 Etapes

2.2 Contraintes

2.3 Perspectives

3- PLASMAS

3.1 Etapes

3.2 Contraintes

3.3 Perspectives

3.4 Produits préparés à l'EFS-ARA

4- CGR

TECHNIQUE INTERCEPT® : PRINCIPES

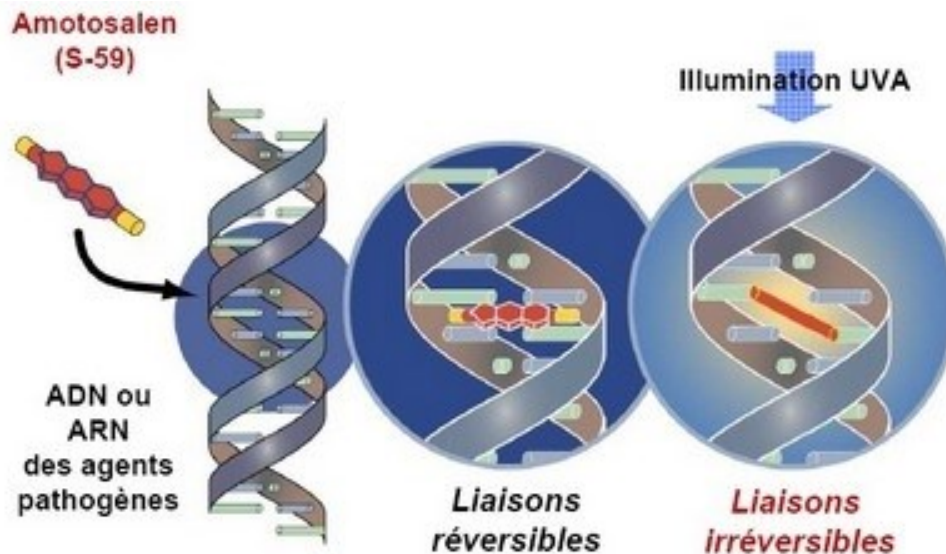
Amotosalen (ou amotosalen HCl (S-59)) = psoralène synthétique

Agent intercalant photoréactif

Cette molécule s'intercale entre les régions hélicoïdales de l'ADN ou de l'ARN des pathogènes

Lors de l'illumination par UVA (320 – 400 nm) , l'amotosalen forme des liaisons covalentes irréversibles avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques

Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et des leucocytes résiduels ne peuvent plus se répliquer



TECHNIQUE INTERCEPT® : PRINCIPES

Process en 3 étapes

- Etape 1 : ajout de l'amotosalen sous forme liquide
- Etape 2 : illumination
- Etape 3 : élimination de l'amotosalen
 - ⇒ par adsorption sur dispositif = CAD (Compound Adsorption Device)

TECHNIQUE INTERCEPT® :

EFFICACITE SUR LES PATHOGENES :

Bilan des études cliniques menées par le fournisseur

TYPE DE PATHOGENES	Inactivation démontrée
Virus enveloppés	VIH-1, HBV HCV HTLV-I et II CMV WNV Virus du Chikungunya Virus H5N1
Virus non enveloppés	Virus de la fièvre catarrhale, type 11 Calicivirus Adénovirus humain type 5
Parasites	Plasmodium falciparum Trypanosoma cruzi Leishmania mexicana Leishmania major Jish Babesia microti

TECHNIQUE INTERCEPT® :

EFFICACITE SUR LES PATHOGENES :

Bilan des études cliniques menées par le fournisseur

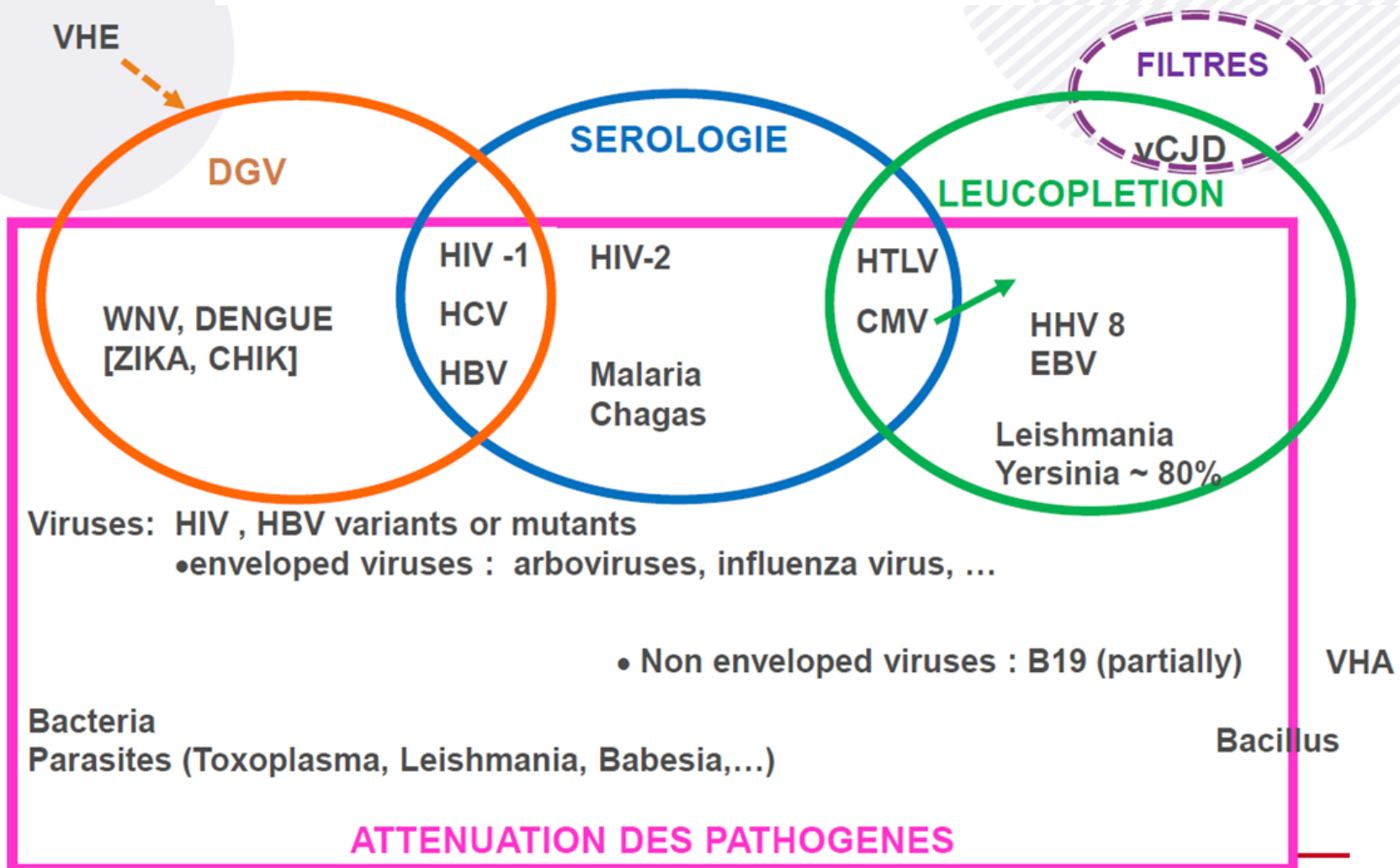
TYPE DE PATHOGENES	Inactivation démontrée
Bactéries Gram -	Escherichia coli Serratia marcescens Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Salmonella choleraesuis Yersinia enterocolitica Enterobacter cloacae
Bactéries Gram +	Staphylococcus epidermis Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Listeria monocytogenes Corynebacterium minutissimum Bacillus cereus Bifidobacterium adolescentis Propionibacterium acnes Espèces Lactobacillus Clostridium perfringens
Bactéries spirochètes	Treponema pallidum Borrelia burgdorferi

TECHNIQUE INTERCEPT® : **EFFICACITE SUR LES PATHOGENES :**

Inactivation des lymphocytes

- Inhibition de la réplication des leucocytes
- Inhibition de la synthèse de la cytokine

TECHNIQUE INTERCEPT® : SYNTHESE MESURES PREVENTION



efs.sante.fr

CONCENTRES PLAQUETTAIRES :

2006

Région pilote EFS-Alsace

2006 / 2007

Mise en place Antilles et Réunion (risque arbovirose)

2013-2015

Etude clinique EFFIPAP

2015

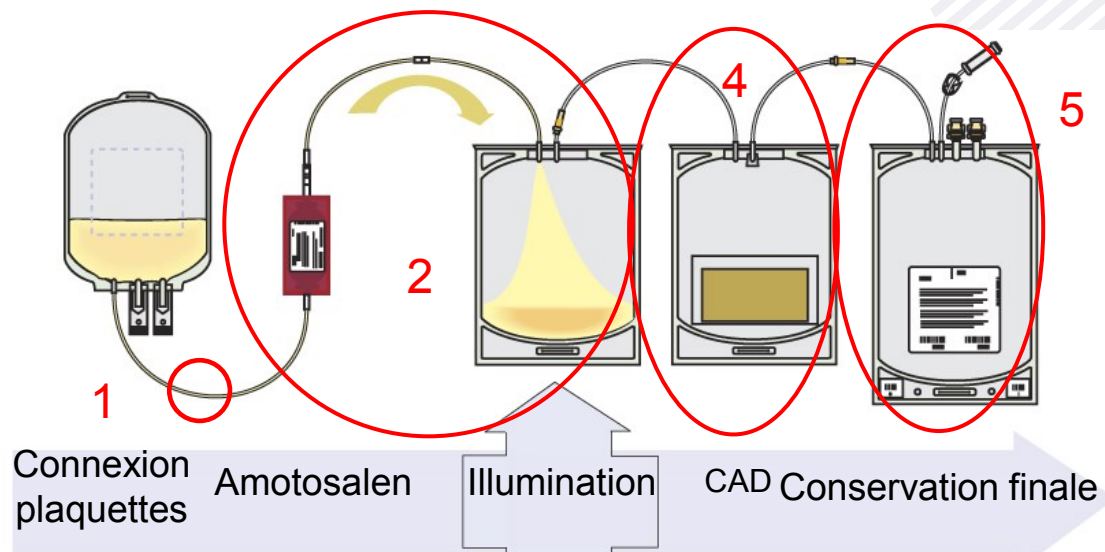
Plan de Continuité d'activité Risque arbovirose sur l'arc méditerranéen

Nov 2017

Mise en place sur l'ensemble du territoire français

CONCENTRES PLAQUETTAIRES : ETAPES

Productions
des plaquettes



Conservation
& distribution

Illuminateur à
UVA

1. Etablir une connexion stérile entre le concentré plaquettaire et le dispositif INTERCEPT

2. Transférer les plaquettes mélangées avec l'Amotosalen dans la poche d'illumination par gravité

3

3. Illumination

4. Transférer les plaquettes dans la poche CAD par gravité. Durée 6 à 16h [4h mini si Small V].

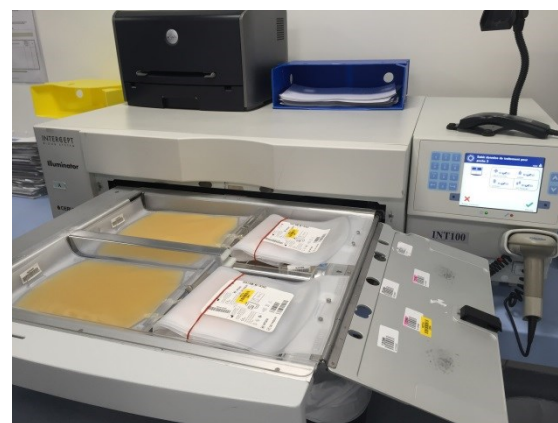
5. Répartir les plaquettes dans les poches de conservation finales par gravité

CONCENTRES PLAQUETTAIRES : ETAPES

Ajout de l'amotosalen



Illumination



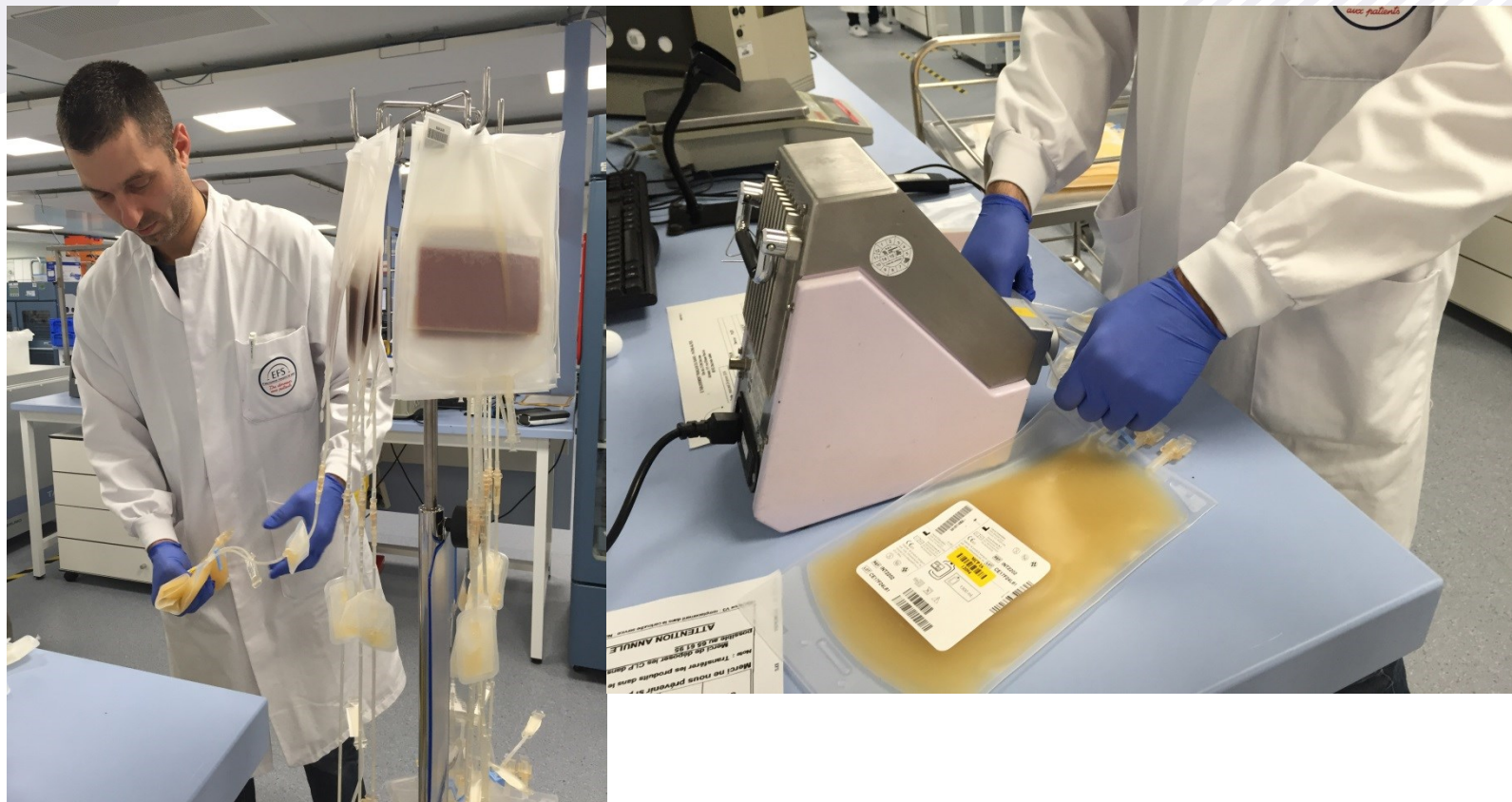
CONCENTRES PLAQUETTAIRES : ETAPES

Elimination Amotosalen par contact avec dispositif CAD pendant 6 à 16h



CONCENTRES PLAQUETTAIRES : ETAPES

Sortie de CAD



CONCENTRES PLAQUETTAIRES : CONTRAINTES

Spécifications produits en entrée de process IA

Paramètre	Cible
Volume	2,5 à 7x10 ¹¹ plq/U
Quantité de plaquettes (qpa)	300 à 420ml
% de plasma résiduel	32 à 47%
Taux de GR résiduel	< 4x10 ⁶ /ml

Temps de contact avec le CAD

6h à 16h

⇒ Retard de la mise à disposition des produits

Irradiation

⇒ Supprimée sur les produits plaquettaires

CONCENTRES PLAQUETTAIRES : PERSPECTIVES

Evolutions dispositifs INTERCEPT®

→ « Small volume »

temps de contact avec le CAD réduit : min = 4h

volume du produit en entrée : 255 à 325 ml

→ « Double dose »

2 poches de recueil pour le produit fini

quantité de plaquettes augmentée : max = $7,5 \times 10^{11}$ plq/U

volume de produit en entrée augmenté : 255 à 420 ml

PLASMAS :

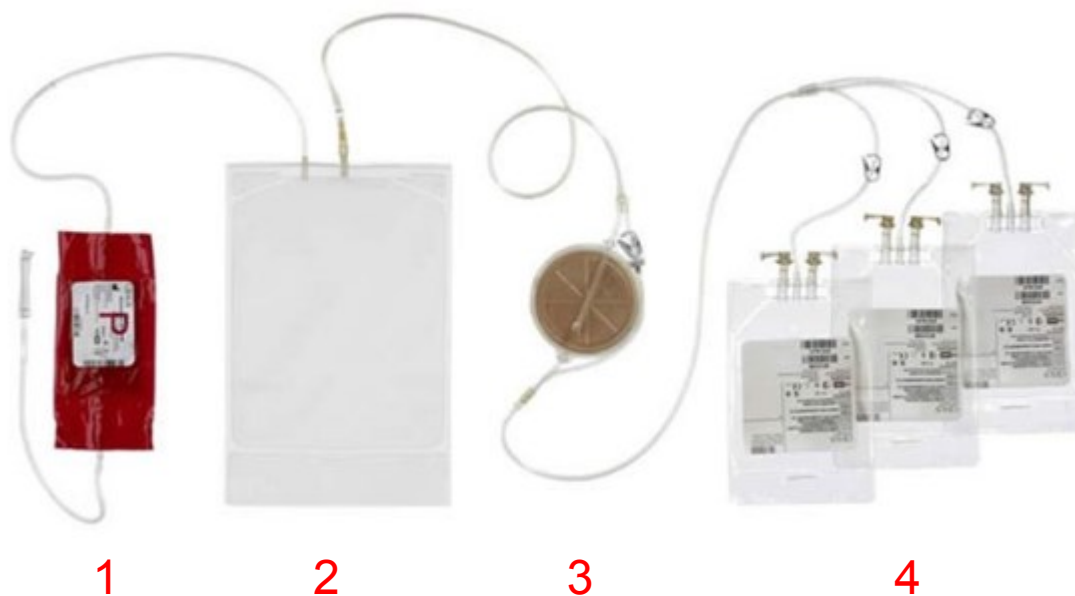
2012

Plasma issu d'aphérèse

2015

Mélanges de Plasma issu de sang total

PLASMA: ETAPES



- 1 poche amotosalen
- 2 Poche illumination
- 3 CAD
- 4 Poches de recueil produit fini

PLASMA: ETAPES

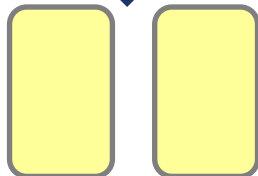
Etapes préalables pour les mélanges de plasma IA issus de sang total



5 plasmas issus de sang total iso-groupe



Recueil dans poche unique



Division en 2 sous-unités de vol compris entre 385 et 650ml



**Viro-atténuation
à l'amotosalen**



6 unités de mélange de plasma IA issu de sang total

PLASMA: CONTRAINTES

Spécifications produits en entrée de process IA

Paramètre	Cible Aphérèse	Cible Sang total
Volume	385 à 650 ml	385 à 650 ml
Délai congélation	18h	19h

Mise à disposition du produit

⇒ Disponibilité immédiate dès le rendu des résultats de Qualification biologique des dons

Mélange plasma IA ST

⇒ Réduction des effets secondaires à la transfusion chez les patients présentant des manifestations allergiques

Coût

⇒ Surcoût par rapport à la filière 40aine de sécurisation

PLASMA: STOCK PLASMA DISPONIBLE

	Plasma sécurisé	Plasma IA
Sang total	x	x
Aphérèse	x Groupes B et AB uniquement	x Groupes B et AB uniquement

Répartition Plasma sécurisé / Plasma IA : 90% / 10%

15% de plasmas testés VHE neg

CGR: PERSPECTIVES

1^{ère} études de faisabilité réalisées sur l'EFS Grand Est

Agent intercalant = **amustaline** (S-303)

Etape 1 : mélange 1 CGR + glutathion + S-303

Etape 2 : inactivation et incubation pendant 18 à 24h, T° = +20 à +25°C

Etape 3 : Elimination des réactifs et de la solution de lavage

- Centrifugation
- Elimination du surnageant sur presse semi-automatisée

Etape 4 : ajout de la solution de conservation

Péremption CGR inactivé = 35 jours

⇒ Conformité des CGR aux caractéristiques des PSL

Poursuite des études cliniques et validations réglementaires