

**Utilisation clinique des concentrés plaquettaires  
et du plasma ayant subi une inactivation des  
pathogènes par une méthode photochimique,  
amotosalen et UVA (INTERCEPT®): 3 ans  
d'expérience en Alsace de 2006 à 2009**

**Jean-Pierre Cazenave, Daniel Kientz, Isabelle Mendel,  
Chantal Waller, Jean-Pierre Raidot, Gérard Kandel,  
Hervé Isola**

# Pourquoi **inactiver les pathogènes** dans les concentrés plaquettaires ?

1. Augmenter la sécurité transfusionnelle par une **attitude proactive** plutôt que réactive
2. Réduire la **contamination bactérienne**
3. Réduire la transmission des **maladies virales**
4. **Fenêtre sérologique, faible nombre de copies**
5. **Pathogènes émergents**
6. Réduire la morbidité et la mortalité
7. **Administration produit intraveineux = stérilisation**

# La technique **INTERCEPT**

1. Technique photochimique associant **amotosalen HCl** et **UVA (320-400 nm)**
2. Inactive un large spectre de pathogènes : **bactéries, spirochètes, virus, protozoaires et lymphocytes**
3. Plaquettes de CPA ou MCPS dans **35 % plasma et 65 % Intersol**
4. Programmes pré-clinique (pharmacocinétique, toxicologie) et clinique terminés (**euroSprite, SPRINT**)
5. **Marquage CE de classe 3** (2002) et approbation en 2005 (**Afssaps, France**) et 2007 (**Allemagne, PEI**)
6. **Indications** : transfusion des malades nécessitant des CP selon les BPC. Les CP traités par **INTERCEPT** (CPA D-IA ou MCPSD-IA) ne sont pas cliniquement différents des CP non traités
7. Utilisation clinique en Europe **> 300,000 transfusions**
8. Utilisation clinique en France : Ile de la Réunion, Guadeloupe, Martinique et Alsace (**100 % dans ces 4 régions**)

# INTERCEPT Blood System

## Un large spectre d'inactivation des pathogènes

### Virus enveloppés

- **HIV-1** (extracellular, IIB strain, intracellular, integrated provirus, clinical isolate Z84, extracellular)
- **HIV-2** (clinical isolate, CBL20, extracellular)
- **Hepatitis B** (human HBV, MS-2 strain; HBV from duck)
- **Hepatitis C** (human HCV, Hutchinson strain; BVDV)
- **West Nile Virus, dengue et other flaviviruses**
- **Chikungunya virus**
- **Human cytomegalovirus**
- **Coronavirus** (human strain (229E) representative of SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome))
- **Flu virus** (H1N1 model for H5N1)
- **Pseudorabies virus**
- **HTLV I and HTLV II**

### Virus non enveloppés

- **Bluetongue virus, type 11**
- **Simian adenovirus (SV 15)**
- **Calicivirus (HEV)**
- **Human adenovirus 5**
- **Parvovirus B19**

### Parasites

- *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease)
- *Plasmodium falciparum* (Malaria)
- *Leishmania mexicana* (Leishmaniosis)
- *Babesia microti* (Babesiosis)

### Bactéries Gram négatif

- *Escherichia coli*
- *Serratia marcescens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella choleraesuis*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Enterobacter cloacae*

### Bactéries Gram positif

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Listeria monocytogenes*
- *Corynebacterium minutissimum*
- *Bacillus cereus*

### Bactéries anaérobiques Gram positif

- *Bifidobacterium adolescentis*
- *Propionibacterium acnes*
- *Lactobacillus species*
- *Clostridium perfringens*

### Spirochètes

- *Treponema pallidum* (Syphilis)
- *Borellia burgdorferi* (Lyme's disease)

### Leucocytes résiduels (T lymphocytes, cytokines )

### Spores bactériennes et prions résistants

# Mise en oeuvre d'**INTERCEPT** à l'EFS-Alsace

- Janvier 2004 : MCPSD en solution additive
- Septembre 2005 : CPAD en solution additive
- Décembre/janvier 2006 : Formation théorique et pratique des techniciens
- Janvier 2006 : Aménagement des locaux
- Janvier/avril 2006 : Information des médecins prescripteurs et administration
- 9 mai 2006 : **MCPSD - IA (100 %)**
- 20 juillet 2006 : **CPAD- IA (100 %)**
- 24 mai 2007 : autorisation de préparer du PFCAD-IA
- 12-29 juin 2007 : validation/formation PFCAD-IA
- 9 juillet 2007 : démarrage routine 100 % PFCAD-IA, arrêt PFC quarantaine
- Stock de PFCAD-IA : 3000, puis 4300 unités de 200 mL
- Début distribution le 1<sup>er</sup> septembre 2007

# Caractéristiques des concentrés plaquettaires traités par **INTERCEPT** à l'EFS-Alsace

|   | <b>CPAD-IA</b><br>(Haemonetics MCS+)       | <b>MCPD-IA</b><br>(Avant TACSI)            | <b>MCPD-IA</b><br>(TACSI)                  |
|---|--|--|--|
| <b>CP (n)</b>                               | <b>18.185</b>                              | <b>22.086</b>                              | <b>10.154</b>                              |
| <b>Volume (mL)</b>                          | <b>336 ± 22</b><br><b>(336; 20-389)</b>    | <b>313 ± 20</b><br><b>(311; 135-390)</b>   | <b>303 ± 16</b><br><b>(304; 209-382)</b>   |
| <b>Contenu (x10<sup>11</sup> plt/unité)</b> | <b>3,9 ± 0,8</b><br><b>(3,9; 0,2-6,0)</b>  | <b>4,6 ± 0,7</b><br><b>(4,6; 0,7-7,3)</b>  | <b>4,0 ± 0,7</b><br><b>(4,0; 1,4-6,3)</b>  |
| <b>Jour de délivrance</b>                   | <b>2,8 ± 1,1</b><br><b>(2,8 ; 0,4-5,0)</b> | <b>3,1 ± 1,0</b><br><b>(3,0 ; 1,2-5,0)</b> | <b>3,2 ± 1,0</b><br><b>(3,1 ; 1,2-5,0)</b> |

# Concentrés plaquettaires et plasma traités par **INTERCEPT** transfusés à l'EFS - Alsace

## Concentrés plaquettaires **INTERCEPT**

**32.240** mélanges (MCPSD-IA) (09/05/2006 – 01/11/2009)

**18.195** aphérèse (CPAD-IA) (20/07/2006 – 01/11/2009)

**50.435**

## **INTERCEPT** plasma

**39.026** ( 200 mL/unité) (01/09/2007 – 01/11/2009)

# Expérience clinique en France avec les plaquettes et le plasma traités par **INTERCEPT**



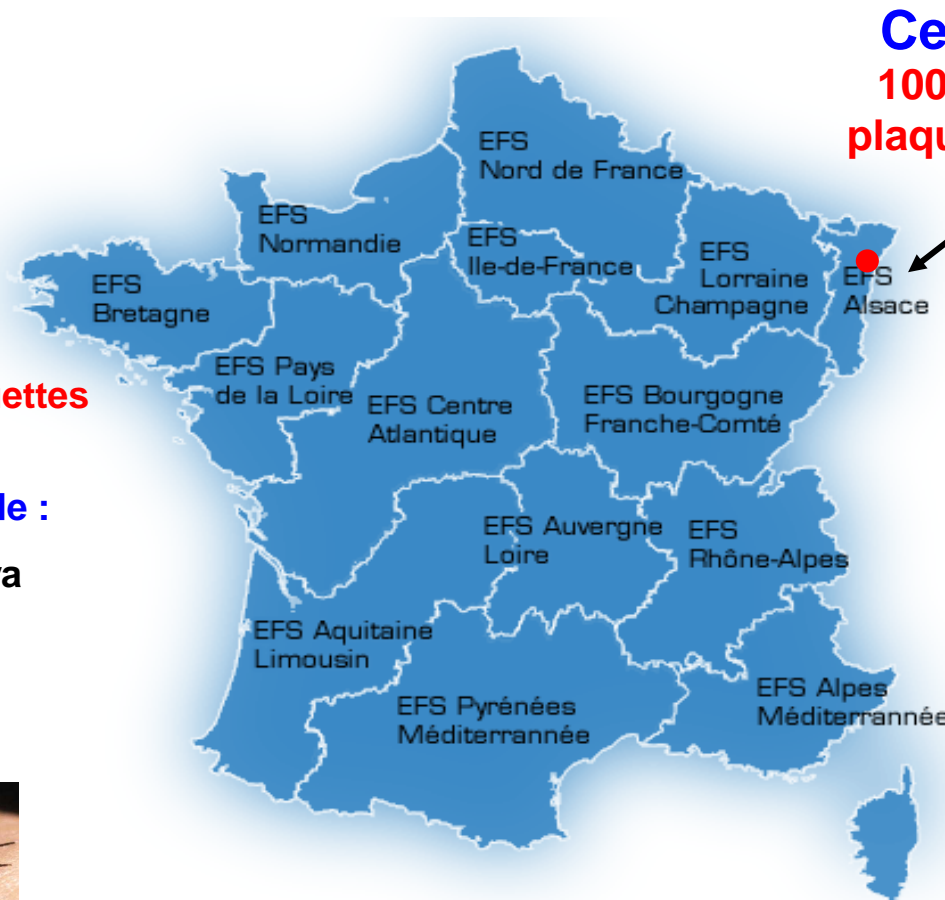
**100 % plaquettes INTERCEPT**

**Epidémies de :**

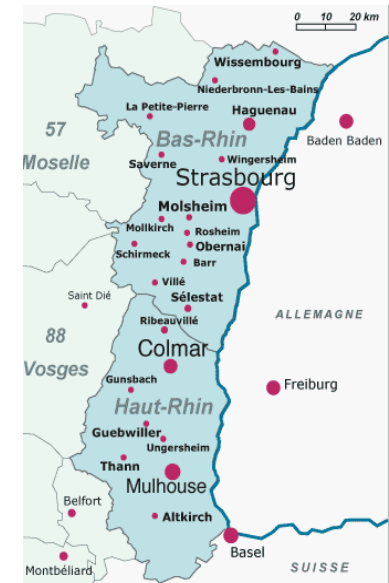
**Chikungunya**

**Dengue**

**Chagas**



**Centre pilote  
100% INTERCEPT  
plaquettes et plasma**

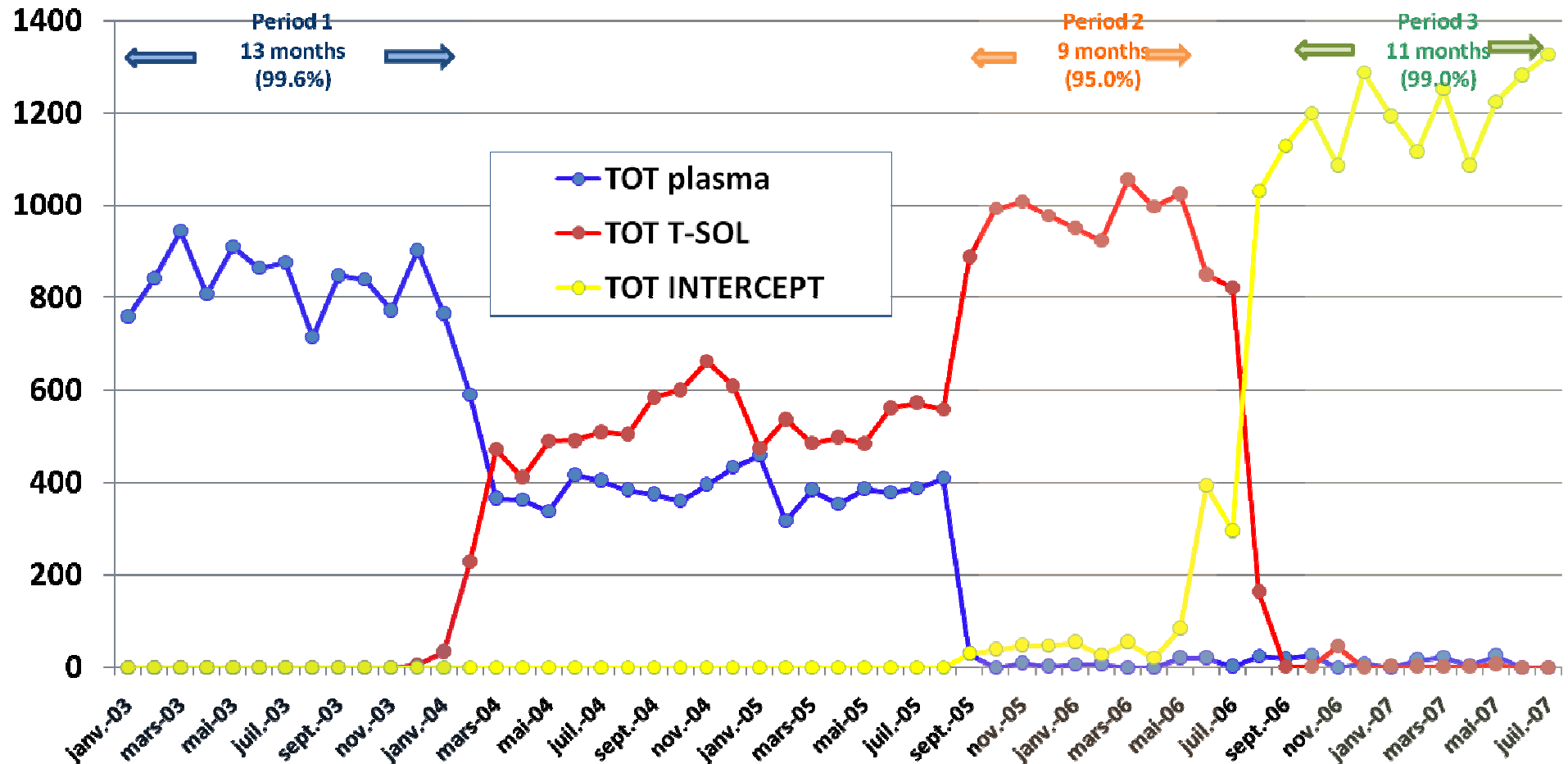


**Alsace : 2 millions d'habitants  
3 hôpitaux : Strasbourg  
Colmar  
Mulhouse**

**> 50.000 CP INTERCEPT  
> 40.000 plasma INTERCEPT**



# 3 périodes de transfusion des CP préparés en plasma, T-Sol, Intersol + INTERCEPT



# Concentrés plaquettaires (CP) transfusés\* à l'EFS-Alsace

|  | <b>CP*</b><br>(100% plasma)<br>1/1/2003 – 1/2/2004<br>99.6 % | <b>CP**</b><br>(35% plasma+65% T-Sol)<br>1/9/2005 – 1/6/2006<br>95 % | <b>CP INTERCEPT***</b><br>(35% plasma+65% Intersol)<br>1/9/2006 – 1/8/2007<br>99 % |
|--|--|--|--|
| <b>Patients (n)</b>  | <b>2.050</b>   | <b>1.678</b>   | <b>2.069</b>   |
| <b>Age (ans) (médiane, min-max)</b>                                      | <b>61 (&lt;1 – 94)</b>                                       | <b>62 (&lt;1 – 98)</b>   | <b>63 (&lt;1 – 96)</b>   |
| Onco-hématologie, chirurgie cardiaque, médecine<br>et chirurgie générale | 56%, 7%, 37%   | 51%, 6%, 43%   | 58%, 6%, 36%   |
| <b>CP transfusés (n)</b>   | <b>10.629</b>  | <b>9.151</b>   | <b>13.241</b>  |
| <b>CP moyenne/ patient</b>   | <b>5,2</b>   | <b>5,5</b>   | <b>6,4</b>   |
| <b>CP médiane, min-max / patient</b>                                     | <b>2,0 (1-104)</b>   | <b>2,0 (1-114)</b>   | <b>2,0 (1-289)</b>   |
| <b>CP dose moyenne plt x10<sup>11</sup> / patient</b>                    | <b>26,9</b>  | <b>24,2</b>  | <b>27,0</b>  |
| <b>CP dose médiane plt x 10<sup>11</sup> / patient</b>                   | <b>10,4 (0,2-450)</b>  | <b>8,9 (0,2-445)</b>   | <b>8,4 (0,5-1,149)</b>   |
| <b>CGR moyenne / patient</b>   | <b>14,4</b>  | <b>12,8</b>  | <b>13,5</b>  |
| <b>EIR (% / patient)</b>   | <b>2,9 %</b>   | <b>2 %</b>   | <b>1,7 %</b>   |
| <b>EIR / 1000 CP</b>   | <b>5,3</b>   | <b>2,7</b>   | <b>1,4</b>   |

• \*Ratio MCPSD/CPAD : 62/38 - \*\*\*21% : 1 CP ; 34 % : 2 CP ; 20 % : 3-5 CP ; 23 % : 6-50 CP

• \* CP unité : 5.2 x 10<sup>11</sup> plt ; \*\* CP unité : 4.4 x 10<sup>11</sup> plt ; \*\*\* CP unité : 4.2 x 10<sup>11</sup> plt

# Concentrés plaquettaires (CP) transfusés aux patients d'onco-hématologie à l'EFS-Alsace

|                                     | <b>P-C *</b><br>(100% plasma)<br>1/1/2003 – 1/2/2004<br>100 % | <b>P-I **</b><br>(35% plasma+65% Intersol)<br>1/9/2006 – 1/8/2007<br>100 % | p    |
|-------------------------------------|---|--|------|
| <b>Patients (n)</b>                 | 671   | 699  |      |
| <b>CP unités transfusées (n)</b>    | 5.816   | 7.675  |      |
| Moyenne / patient                   | 8,7 ± 12,0  | 11,0 ± 19,9  | 0,01 |
| Médiane / patient                   | 4,0   | 4,0  |      |
| Minimum – maximum / patient         | 1 - 103   | 1 - 264  |      |
| <b>Dose totale de plaquettes xC</b> |   |  |      |
| Moyenne / patient                   | 45,3 ± 62,8   | 46,1 ± 86,1  | 0,85 |
| Médiane / patient                   | 21,6  | 18,4   |      |
| Minimum – maximum / patient         | 0,8 - 536   | 1,5 – 1.189  |      |
| <b>Total des unités de CGR</b>      |   |  |      |
| Moyenne / patient                   | 15,2 ± 16,5   | 13,6 ± 18,4  | 0,10 |
| Médiane / patient                   | 9,0   | 8,0  |      |
| Minimum – maximum / patient         | 0 - 93  | 0 - 272  |      |

\* P-C unité :  $5,2 \times 10^{11}$  plt; \*\* P-I unité :  $4,2 \times 10^{11}$  plt

# Concentrés CP transfusés aux **patients pédiatriques** et **adultes d'onco-hématologie** à l'**EFS-Alsace**

|   | <b>C-P *</b><br>1/1/2003 – 1/2/2004 |                      |                    | <b>P-I **</b><br>1/9/2006 – 1/8/2007 |                      |                    |
|---|-------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Age (ans)</b>                                  | <b>&gt; 0,1 &lt; 3</b>              | <b>&gt; 2 &lt;17</b> | <b>&gt; 16</b>     | <b>&gt; 0,1 &lt; 3</b>               | <b>&gt; 2 &lt;17</b> | <b>&gt; 16</b>     |
| <b>Patients (n)</b>                               | <b>10</b>                           | <b>49</b>            | <b>612</b>         | <b>5</b>                             | <b>49</b>            | <b>645</b>         |
| <b>PC unités transfusées (n)</b>                  |                                     |                      |                    |                                      |                      |                    |
| <b>Moyenne / patient</b>                          | <b>7,0 ± 5,4</b>                    | <b>5,9 ± 0,6</b>     | <b>8,9 ± 12,4</b>  | <b>13,6 ± 7,9</b>                    | <b>7,8 ± 9,6</b>     | <b>11,2 ± 20,6</b> |
| <b>Médiane / patient</b>                          | <b>6,0</b>                          | <b>3,0</b>           | <b>4,0</b>         | <b>10,0</b>                          | <b>4,0</b>           | <b>4,0</b>         |
| <b>Dose totale de plaquettes x10<sup>11</sup></b> |                                     |                      |                    |                                      |                      |                    |
| <b>Moyenne / patient</b>                          | <b>30,3 ± 24,0</b>                  | <b>28,1 ± 29,8</b>   | <b>47,0 ± 65,0</b> | <b>26,6 ± 23,7</b>                   | <b>24,3 ± 35,4</b>   | <b>47,9 ± 89,0</b> |
| <b>Médiane / patient</b>                          | <b>27,2</b>                         | <b>13,0</b>          | <b>22,0</b>        | <b>18,0</b>                          | <b>13,0</b>          | <b>19,0</b>        |
| <b>Total des unités CGR</b>                       |                                     |                      |                    |                                      |                      |                    |
| <b>Moyenne / patient</b>                          | <b>7,7 ± 7,1</b>                    | <b>6,7 ± 6,1</b>     | <b>16,0 ± 16,9</b> | <b>8,0 ± 6,4</b>                     | <b>7,1 ± 6,4</b>     | <b>14,2 ± 18,9</b> |
| <b>Médiane / patient</b>                          | <b>7,1</b>                          | <b>5,0</b>           | <b>9,0</b>         | <b>6,4</b>                           | <b>6,0</b>           | <b>8,0</b>         |

\* C-P unité : 5,2 x 10<sup>11</sup> plt; \*\* P-I unité : 4,2 x 10<sup>11</sup> plt

# Transfusion de plaquettes **INTERCEPT** et chirurgie dans les thrombopathies héréditaires majeures

## 1. Thrombasthénie de Glanzmann type I avec la mutation Gypsy

**Patient 1 : femme de 21 ans avec résection d'un kyste ovarien**

- 2 CP (CPAD-IA et MCPSD-IA) / 12 h, dose totale (J10) : **192,2 x 10<sup>11</sup> plaquettes**
- 3 CGR + 1 PFC Intercept

**Patient 2 : césarienne chez une femme de 22 ans**

- présence d'anticorps anti-HLA et anti-HPA1a
- 2 CP (MCPSD-IA) / 12 h, dose totale (J11) : **186,3 x 10<sup>11</sup> plaquettes**
- pas de CGR

**Patient 3 : avulsion de 2 molaires chez un enfant de 6 ans**

- CPA partagés avant, après et / 24 h, dose totale (J6) : **12 x 10<sup>11</sup> plaquettes**

## 2. Thrombopénie avec absence de radius : enfant de 2 ans

- Né le 23/09/2006 et transfusé la première année de sa vie à Nancy
- Depuis le 18/05/2007, transfusé à Strasbourg : 1 CPA Intercept / semaine, dose totale : **91 x 10<sup>11</sup> plaquettes**
- Pas EIR (24/06/2008)
- Traumatisme facial avec épistaxis (mars 2008) : 2 CGR, 1 plasma Intercept et 2 CPA Intercept

# Bénéfices de l'inactivation des pathogènes par **INTERCEPT** dans les CP

- Inactivation robuste des pathogènes : fermeture de la fenêtre sérologique
  - Pertinence du DGV unique ou mini pool pour VIH, VHB et VHC ?
  - Réduit l'introduction de nouveaux tests sérologiques de dépistage
- **INTERCEPT** remplace : détection bactérienne, irradiation gamma et sérologie CMV
- Réduction des Effets Indésirables Receveurs (EIR)
- Pas d'augmentation des transfusions de CP et de CGR
- Extension possible du stockage des CP à 7 jours
- Autres bénéfices
  - Mise en place facile et rapide, productivité élevée, produits standardisés
  - Compatible avec toutes les plateformes techniques
  - InterSol permet l'obtention de plasma supplémentaire
  - Coût net acceptable si réorganisation de la production des CP (CPAD et MCPSD) et du plasma

# Indications du plasma **INTERCEPT**

- . **Le plasma INTERCEPT** est utilisé chez les malades nécessitant des transfusions de plasma ou des échanges plasmatiques selon les bonnes pratiques cliniques.

## Etudes cliniques pour chaque indication

Déficits congénitaux en facteurs de la coagulation

Déficit complexe acquis des facteurs de la coagulation

Echange plasmatique thérapeutique : PTT

## Statut réglementaire

- . **Marquage CE (classe III). 2006**

- . **Enregistrement du plasma d'aphérèse par l'AFSSAPS (France). 2006**

## Profil de sécurité acceptable

## Etudes post-marketing

Etendre le profil de sécurité dans des populations particulières

# Plasma d'aphérèse traité par **INTERCEPT** \*

## Tests globaux – Facteurs critiques

| Paramètre                  | T = 0     | APRES<br>TRAITEMENT | 6 MOIS    | 1 AN       |
|----------------------------|-----------|---------------------|-----------|------------|
| Protéines totales (g/L)    | 62 ± 3    | 60 ± 3              | 60 ± 5    | 60 ± 2     |
| Taux de prothrombine (%)   | 94 ± 8    | 84 ± 8              | 79 ± 7    | 77 ± 7     |
| Temps de céphaline (s)     | 38,1 ± 4  | 41,4 ± 5            | 40,5 ± 4  | 41,3 ± 3,9 |
| Facteur VIII:c (UI/mL)     | 1,4 ± 0,4 | 0,9 ± 0,3           | 0,8 ± 0,3 | 0,7 ± 0,2  |
| Facteur Willebrand (UI/mL) | 1,1 ± 0,3 | 1,1 ± 0,3           | 1,0 ± 0,3 | 1,1 ± 0,3  |
| Fibrinogène (g/L)          | 3,2 ± 0,6 | 2,7 ± 0,5           | 2,7 ± 0,5 | 2,6 ± 0,5  |

\* **Congelé dans les 8 heures**



# Plasma d'aphérèse traité par **INTERCEPT** \*

## Phase contact et inhibiteurs

| Paramètre                    | T = 0      | APRES<br>TRAITEMENT | 6 MOIS     | 1 AN       |
|------------------------------|------------|---------------------|------------|------------|
| Facteur IX (UI/mL)           | 1,11 ± 0,2 | 0,86 ± 0,2          | 0,80 ± 0,1 | 0,72 ± 0,1 |
| Facteur XI (UI/mL)           | 0,80 ± 0,2 | 0,60 ± 0,2          | 0,60 ± 0,2 | 0,70 ± 0,1 |
| Facteur XII (UI/mL)          | 1, 0 ± 0,2 | 0,80 ± 0,2          | 0,70 ± 0,2 | 0,70 ± 0,2 |
| AT (UI/mL)                   | 1,04 ± 0,1 | 0,98 ± 0,1          | 0,98 ± 0,1 | 0,93 ± 0,1 |
| Protéine C (UI/mL)           | 1,12 ± 0,2 | 1,01 ± 0,3          | 0,96 ± 0,2 | 0,94 ± 0,2 |
| Protéine S (UI/mL)           | 1,01 ± 0,2 | 0,97 ± 0,2          | 0,99 ± 0,2 | 0,82 ± 0,1 |
| Plasminogène (UI/mL)         | 0,91 ± 0,1 | 0,81 ± 0,1          | 0,81 ± 0,1 | 0,83 ± 0,1 |
| Alpha-2-antiplasmine (UI/mL) | 0,99 ± 0,1 | 0,79 ± 0,1          | 0,78 ± 0,1 | 0,75 ± 0,1 |

\* **Congelé dans les 8 heures**

# Conclusions

- **INTERCEPT Blood System** pour **les plaquettes et le plasma** est adapté aux opérations des centres régionaux de transfusion de petite et de grande taille et permet la libération des produits sanguins à temps
- La période de formation est rapide
- Fournit des doses standardisées constantes de plaquettes et de plasma à partir du sang total et de l'aphérèse (Haemonetics MCS+)
- Le contrôle qualité s'assure de la consistance du processus
- La mise en place protège de l'émergence d'un pathogène, permet un approvisionnement adéquat en plaquettes et plasma et évite le test CMV et l'irradiation gamma des CP
- **La sécurité finale des transfusions lorsque le plasma, les plaquettes et les CGR seront inactivés**

**XIVème réunion régionale d'hémovigilance, DRASS d'Alsace**  
**Strasbourg, 8 décembre 2009**

# **Evolution de la transfusion dans les années à venir**

**Jean-Pierre Cazenave**

**EFS-Alsace**

# Etablissement Français du Sang

## Alsace



Merci de votre  
attention

