



# UTILISATION DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES ATTENUÉS PAR INTERCEPT ET HEMOVIGILANCE ( IPD ET EIR)

# INTRODUCTION

LES DONNÉES HÉMOVIGILANCE DEPUIS 1994 A MONTRÉ QUE LE RISQUE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL LIÉ À LA CONTAMINATION BACTÉRIENNE (ITCB) AVEC LA TRANSFUSION DE CP **EST 20 FOIS > À CELUI DES CGR** (CONSERVATION À UNE T° DE +20 À +24° QUI FAVORISE LA PROLIFÉRATION DES BACTÉRIES).

**Plusieurs méthodes ont été mises en place pour réduire ce risque:**

- \* Amélioration de la sélection des donneurs de sang par un entretien pré don**
- \* Procédures de désinfection du site de phlébotomie (1996)**
- \* Déleucocytation de tous les PSL (1998)**
- \* Dérivation des 35 ml de sang prélevé lors des dons de ST (2000) puis d'aphérèse (2004).**
- \* Contrôle visuel des PSL au moment de la distribution/délivrance**

**Ces mesures ont contribué à réduire le risque de contamination bactérienne sans l'éliminer complètement → D'où la stratégie de mise en place de l'inactivation des pathogènes pour les CP par INTERCEPT (recommandations de la conférence de Toronto).**

# GÉNÉRALISATION DE CE PROCÉDÉ A TOUTE LA FRANCE

Historique: Depuis 2006, l'atténuation des CP par intercept a été mise en place sur un site pilote EFS Alsace et EFS de la Réunion suite à l'épidémie de Chikungunya et 2007 à EFS Martinique Guadeloupe au cours d'une épidémie de Dengue.

Généralisation de ce procédé à toute la France après l'agrément de l'ANSM en juillet 2017

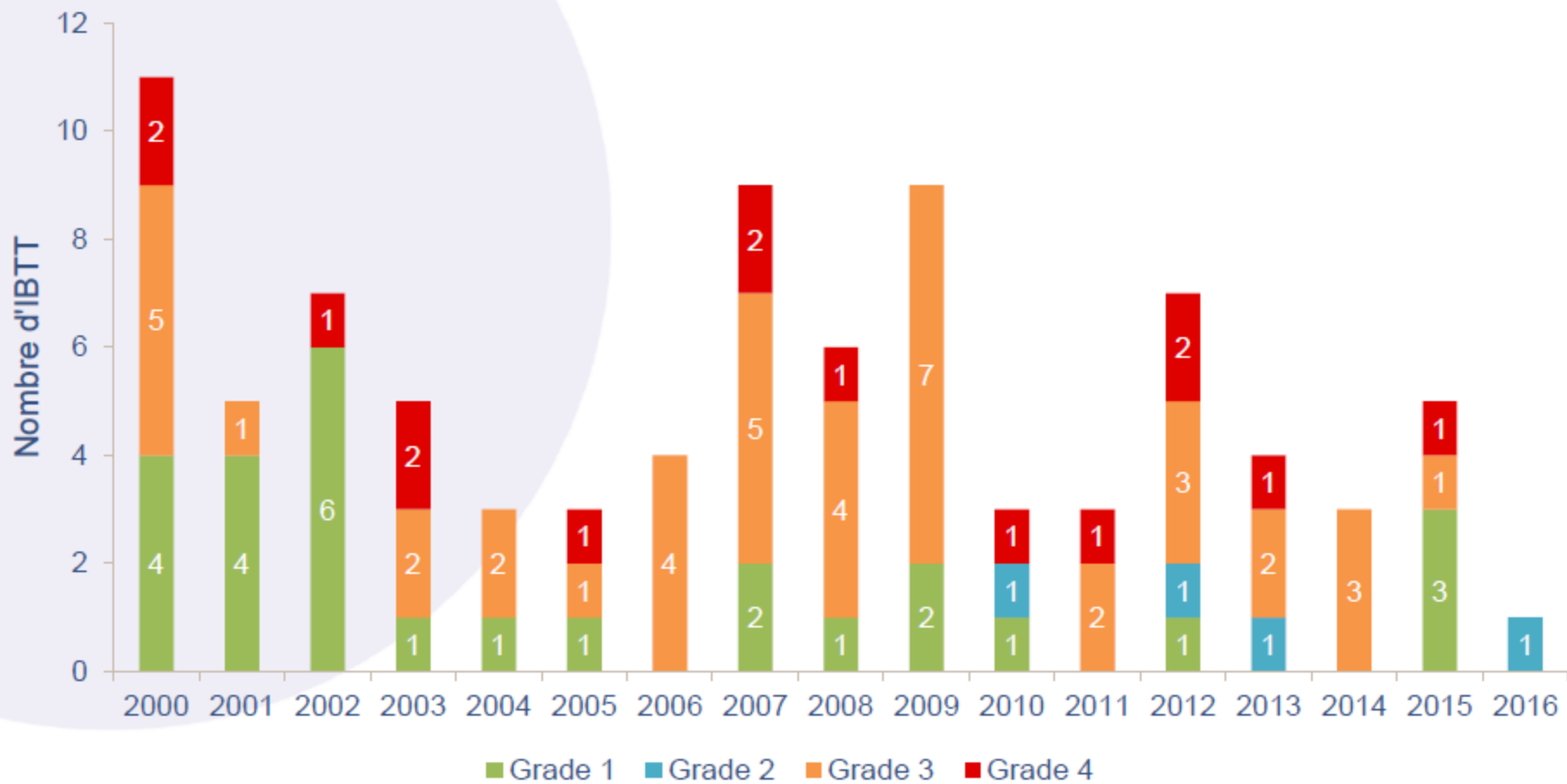
Date de mise en œuvre : **1<sup>er</sup> novembre 2017** sur tous les plateaux de Préparation.

# Le risque de transmission bactérien

Le spectre des bactéries en cause est très étendu. Les plus fréquemment isolées sont les staphylocoques, les streptocoques, les propionibactéries, les bacillus et des bactéries GRAM négatives.

Le risque d'incident grave est dépendant de l'état de santé du receveur, les formes les plus sévères étant observées chez les patients immunodéprimés.

L'incidence des IBTT déclarées d'imputabilité 2 à 3 est stable depuis 2010 et se situe, pour les plaquettes, désormais à 1,7 pour 100 000 CP transfusés avec un décès par an (données 2009-2015), à l'exception de 2014 et 2016, pour environ 300 000 CP transfusés (données 2015).



# LA TECHNIQUE INTERCEPT INACTIVE UN LARGE SPECTRE DE PATHOGÈNES

## Virus enveloppés :

- ➔ HIV-1
- ➔ HIV-2
- ➔ HBV
- ➔ HCV)
- ➔ HTLV 1
- ➔ HTLV 2
- ➔ Cytomégalovirus ( CMV)
- ➔ West Nile Virus (Dengue et autres Flavivirus
- ➔ Chikungunya virus
- ➔ Coronavirus (SRAS Severe Acute Respiratory Syndrome)
- ➔ Virus influenza A (H1N1ou H5N1)
- ➔ Pseudorabies virus

# LA TECHNIQUE INTERCEPT INACTIVE UN LARGE SPECTRE DE PATHOGÈNES

## Virus non enveloppés :

- ↪ Virus de la fièvre catarrhale
- ↪ Adenovirus humain type 5

**La technique de viro-atténuation associant le psoralène et les UVA est peu efficace sur les virus non enveloppés (VHA, VHE et Parvovirus B19)**



# BACTERIES

## Bactéries Gram négatif

Eschérichia Coli  
Serratia marcescens  
Pseudomonas aeruginosa  
Salmonelle choleraesuis  
Yersinia enterocolitica  
Enterobacter cloacae

## Bactéries Gram positif

Staphylococcus epidermidis  
Staphylococcus aureus  
Streptococcus pyogenes  
Listeria monocytogenes

## Bactéries Spirochètes

Treponema pallidum (Syphilis)  
Borrelia burgdorferi (maladie de Lyme)

# PARASITES

Trypanosoma cruzi (maladie de Chagas)

Plasmodium falciparum

Leishmania mexicana

Babesia microti (Babésiose)

## Leucocytes résiduels (Lymphocytes)

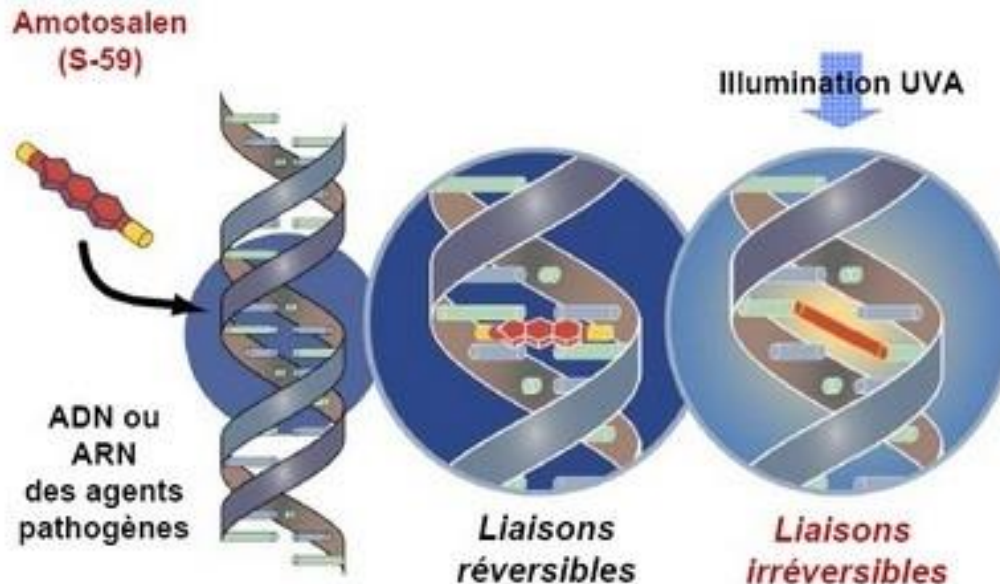
Il a été démontré qu' Intercept permettait d'inactiver les leucocytes contaminants provenant de donneurs et inhibition de la synthèse des cytokines par les leucocytes à la suite d'un traitement photochimique

# PRÉSENTATION DU PROCÉDÉ INTERCEPT

L'amotosalen est un psoralène synthétique qui s'intercale de façon réversible entre les régions hélicoïdales de l'ADN ou de l'ARN des pathogènes

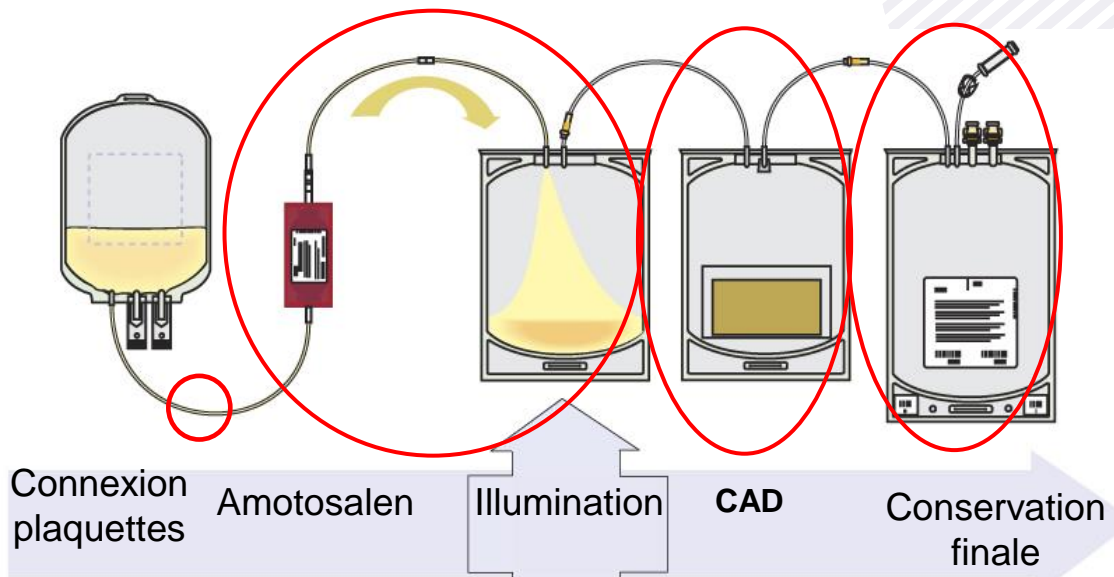
Lors de l'illumination par UVA (320 – 375 nm), l'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques

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



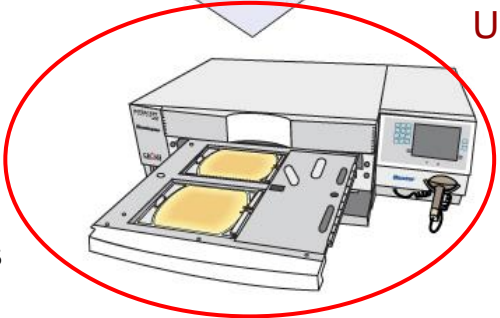
# PRINCIPALES ÉTAPES DU PROCÉDÉ INTERCEPT

Productions  
des plaquettes



Conservation  
**5 j max**  
Avant délivrance

1. Établir 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. Illumination

4. Transférer les plaquettes dans la poche CAD par gravité. Durée 6 à 16h [4h mini si Small V]. Possibilité de différer cette étape → étude en cours
5. Répartir les plaquettes dans les poches de conservation finales par gravité

# QUELQUES PHOTOS DU PROCÉDÉ IA DE STRASBOURG

Introduction de  
l'amotosalen dans le  
concentré plaquettaire



MCP ou CPA

Solution  
d'amotosalen

# QUELQUES PHOTOS DU PROCÉDÉ IA DE STRASBOURG

CAD (Compound Adsorption Device) →  
= dispositif d'adsorption de l'amotosalen

Sortie du CAD =  
obtention d'un  
concentré plaquettaire  
traité par amotosalen



CPA **IA** en une seule poche



# QUALITÉ DES CP-IA

## Conformités aux attentes réglementaires :

- ▀ Le contenu en leucocytes résiduels est **inférieur à  $1.10^6$  leucocytes / unité**
- ▀ Le contenu plaquettaire est **supérieur ou égal à  $2,2 \cdot 10^{11}$  plaquettes / unité**
- ▀ La concentration en amotosalen résiduel est **inférieure ou égale à  $2 \mu\text{M}$ .**
- ▀ La concentration en globules rouges doit-êtré **< à  $4.10^6/\text{ml}$**

# CAT EN CAS D'INFORMATION POST DON

Cette expérience de plus de 10 ans sur l'utilisation des CP inactivés vis-à-vis des pathogènes les plus fréquents ont amené la direction médicale de l'EFS à rédiger un document cadre afin d'harmoniser la CAT devant une information post don.

**1** - Pas de blocage des CP inactivés lors d'une information post don pour la majorité des infections bactériennes ou virales pour lesquelles l'inactivation des virus et bactéries a été démontrée efficace (grippe, rhinopharyngite...).

**2** - Si le CP IA a déjà été transfusé à un patient, l'information au prescripteur n'est plus préconisée lors d'une IPD liée aux germes cités précédemment.

**3** - La destruction des CP IA ainsi que l'information au prescripteur reste préconisée pour toutes les infections à virus nus (Gastro entérites fébriles ou non, VHA, VHE, Parvovirus B19) ainsi que pour toute infection avec autre risque associé (comportement à risque...)



# Dans tous les cas appliquer la CAT du document cadre

DOCUMENT NATIONAL

## Document Cadre/Fiche

<b>PIL/SUR/VIG/DC/FI/002</b>	
<b>Emetteur :</b>	<b>Direction Médicale</b>
<b>Destinataires pour mise en œuvre :</b>	<b>Réseau Hémovigilance</b>
<b>Version N°2</b>	<b>Date de diffusion : 05/07/2016</b>
<b>Date d'application :</b>	<b>Immédiate</b>

**PIL / SUR / VIG > Piloter / Surveiller / Vigilances**

## **Conduite à tenir en cas d'Information post-don**

*Création ou dernière modification : 18/12/2015  
- révision complète du document et ajout de certaines pathologies.*

---

**Document élaboré en concertation avec le LFB**

---

IPD			PSL sans traitement pour atténuation des pathogènes		PSL avec traitement pour atténuation des pathogènes (Plaquettes et Plasmas)		Argumentaire EFS	LFB Biomédicaments			Notification de signalement au LFB	Information collectée	
Nature	Délais pour prise en compte d'une IPD : - délai max entre contact et don - délai max entre don et apparition des symptômes - délai entre retour de zone d'endémie ou d'épidémie et le don		devenir produit	si PSL délivré info prescripteur	devenir produit	si PSL délivré info prescripteur		Biologie (1)	Argumentaire	Devenir du plasma (2)			
Fievre Q	pathologie	don < 2L / début des signes cohérence argumentaire	destructos	oui dans les 21j qui suivent la transfusion	destructos	oui	risque avéré, 1 cas décrit. Formes asymptomatiques possibles avec formes chroniques plus de 6 mois après primo-infection. Incubation 21j. Prévenir prescripteur en cas de contact pour action thérapeutique si nécessaire	B	Coxiella burnetii	SNF	NON	OUI	
Gastro fébrile	pathologie	7 j	destructos	oui pour les PSL transfusés depuis moins de 7 j	destructos	oui	durée d'incubation maximale 7 j (campylobacter) Passés 7 j Info prescripteur inutile car IBST sont des EIR immédiats. Aucune transmission bactérienne déclarée lors de la transfusion de plasma. Virémie rare mais possibilité de la présence de virus nus	B V	B : colibacilles, salmonelles, Virémie possible V : rotavirus / virus nu	Destruction	OUI	NON	
Gastro non fébrile	pathologie	1 j	destructos	oui	destruction	oui	Les virémies chez les personnes immuno-compétentes sont des événements excessivement rares (population des donneurs de sang). Délai d'apparition des signes cliniques pris en compte très court. Possibilité de virémie à virus nus	V	Virus nu	Destruction	OUI	NON	
Grefre cornée	exposition au risque	quel que soit le délai	destructos	non	destruction	non		ATNC	risque transmission du prion	Destruction	OUI	OUI	
H. de croissance extractive	exposition au risque	Avant 1989	destructos	non	destructos	non		ATNC	risque transmission du prion	Destruction	OUI	OUI	
Hépatite A	pathologie	70 j	destructos	oui	destruction	oui	Virémie antérieure aux signes cliniques. Prise en compte du don antérieur si nécessaire; Harmonisation des délais de prise en compte pour les hépatites	V	VHA : virus nu	Destruction	OUI	OUI	
Hépatite E	pathologie	70 j	destructos	oui	destructos	oui	Prise en compte du don antérieur si nécessaire 70 jours : double de la virémie	V	VHE : virus nu	Destruction	OUI	OUI	

## CAT EN CAS D'EIR

La CAT en cas d'EIR , lors d'une suspicion d'IBTT reste inchangée pour l'envoi de la poche de PSL au labo de bactériologie afin de lever tout doute qui serait lié à une contamination du CP IA.


# CONCLUSION

La transfusion en routine des CP et du plasma inactivés par Intercept dans ces régions pilotes a été accompagnée dès son introduction par une hémovigilance active:

- \* Diminution notable des événements aigus indésirables (moins fréquents et moins graves).
- \* Pas d'infection à CMV
- \* Pas de réaction de greffon contre l'hôte
- \* Absence d'incident bactérien transmis par transfusion (expérience Alsace):

**154,272 CP IA utilisés entre 2006 et 2016: 0 IBTT/ 0 décès**  
(CP conventionnels 44 IBTT et 8 décès).

Expérience Suisse → Utilisation de CP IA depuis 2011 → 0 IBTT observée.



La mise en place de l'inactivation des pathogènes dans les PSL est une étape majeure de la sécurité infectieuse en transfusion.

En France les MDS , le plasma et les CP sont inactivés.

## **A quand l'inactivation des CGR?**



# Merci de votre attention

**Contact:**

**Dr. Sandrine FAID: [sandrine.faid@efs.sante.fr](mailto:sandrine.faid@efs.sante.fr)**

**Tél: 02 31 53 53 39/06 71 51 34 89**