



Etablissement Français du Sang  
**Pays de la Loire**

LE LIEN ENTRE LA GÉNÉROSITÉ DES DONNEURS DE SANG ET LES BESOINS DES MALADES



# Inactivation des mélanges de plasmas issus de Sang Total par la technique Intercept® utilisant de l'Amotosalen à l'EFS Pays de Loire

Yann GIRAUD

Adjoint au responsable du service de Préparation des PSL de Nantes

**Rencontres TACT Angers - Vendredi 6 Novembre 2015**





### Rappel du contexte :

- ✓ Décision du Conseil d'Etat du 23 juillet 2014 : PFC-SD = médicament dérivé du sang.
    - ↪ Arrêt de la production de PFC-SD à l'EFS AQLI, car mise aux normes pharmaceutiques nécessaire
    - ↪ Fin de la délivrance du plasma SD 31/01/2015
    - ↪ Ouverture du marché français de plasma thérapeutique à la concurrence
-



## Introduction - Contexte

- ✓ **Pour assurer l'autosuffisance nationale, diversifier l'offre et se mettre en position de concurrence par rapport aux Sociétés Pharmaceutiques**
    - ↪ **Mise en place de la production de plasmas sécurisés issus de Sang Total Top&Bottom (tous groupes) et d'aphérèse (groupe AB) en Septembre 2014**
      - **Stockage entre 61 et 120 jours des plasmas en Préparation**
        - ❖ **Si le donneur revient dans cet intervalle : produit thérapeutique PFCSe**
        - ❖ **Si le donneur ne revient pas dans cet intervalle : PFC pour LFB**
      - **Pour le ST (Majoritaire) : Environ 55% de sécurisation à ce jour (soit 45% pour le LFB)**
      - **Délocalisation du stockage sur l'UCP (EFS AQLI)**
    - 🕒 **Les produits ne sont pas disponibles immédiatement**
  
  - ↪ **Mise en place de la production de de PFC-IA (plasma issu d'aphérèse) en début 2015**
    - 👉 **Les produits sont disponibles immédiatement**
  
  - ↪ **Dépistage du VHE sur une partie des PFC Thérapeutiques en novembre 2014**
-



## Introduction - Contexte

- ✓ **Pour être compétitif vis-à-vis des Sociétés Pharmaceutiques , d'un point de vue tarification de l'offre**
    - ↪ **Mise en place de la production PFCM-IA en Août 2015**
      - Validation de la méthode par EFS BFC
      - Validation paramétrage Inlog : Avril 2015
      - Autorisation ANSM : parution au JO : modification des caractéristiques réglementaires 15 juin 2015
  
    - ↪ **Multiple avantages :**
      - Congélation dans les 19 heures suivants le PRL (vs 18h pour l'aphérèse)
      - A partir de 5 unités de plasmas issus de ST, nous en fabriquons 6
      - Coût de fabrication d'une unité de PFCM-IA moindre par rapport à celle d'une unité de PFC-IA
      - Matière première (ST) « facilement » disponible
      - Ré-orientation des plasmaphérèses vers le LFB, primordiale pour répondre aux besoins du LFB
-



# Production de PFCM-IA – Technique Intercept® (1)



- ✓ Intercept® = technique Inactivation des agents pathogènes présents dans un PSL par traitement photochimique :
  - Fenêtre sérologique
  - Limiter risque IBTT

Tableau 1: Performances d'inactivation – Virus

Virus testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )
<b>Virus enveloppés</b>	
HIV-1 (avec cellules)**	>6.7
HIV-1 (sans cellules)	>6.8
HBV (hépatite B - MS-2)	>4.5
HCV (hépatite C - Hutchinson)	>4.5
HTLV-I (leucémie lymphoïde T de l'adulte)**	≥4.5
HTLV-II (leucémie lymphoïde T de l'adulte)**	>5.7
WNV (virus West Nile)	≥6.8
SARS-CoV (coronavirus humain)	≥5.5
BVDV (virus de la diarrhée virale bovine, virus modèle HCV humain)	≥6.0
DHBV (virus de l'hépatite B du canard, virus modèle HBV humain)	4.4 - 4.5
Chikungunya (virus du chikungunya)	≥7.6
Influenza A H5N1 (virus de la grippe aviaire)	>5.7
<b>Virus non enveloppés</b>	
BTV (virus de la fièvre catarrhale ovine)	5.1
Adénovirus humain type 5	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	1.8

\* ">" inactivation sous la limite de la détection du dosage.  
 "≥" inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage.  
 \*\* inoculum intracellulaire.

Tableau 2: Performances d'inactivation – Bactéries

Espèces bactériennes testées avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )
<b>Bactéries Gram-négatives</b>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7.4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7.3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (Agent HGE)	>4.2
<b>Bactéries Gram-positives</b>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7.3
<b>Bactérie spirochète</b>	
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis) **	>5.9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (maladie de Lyme)	>10.6

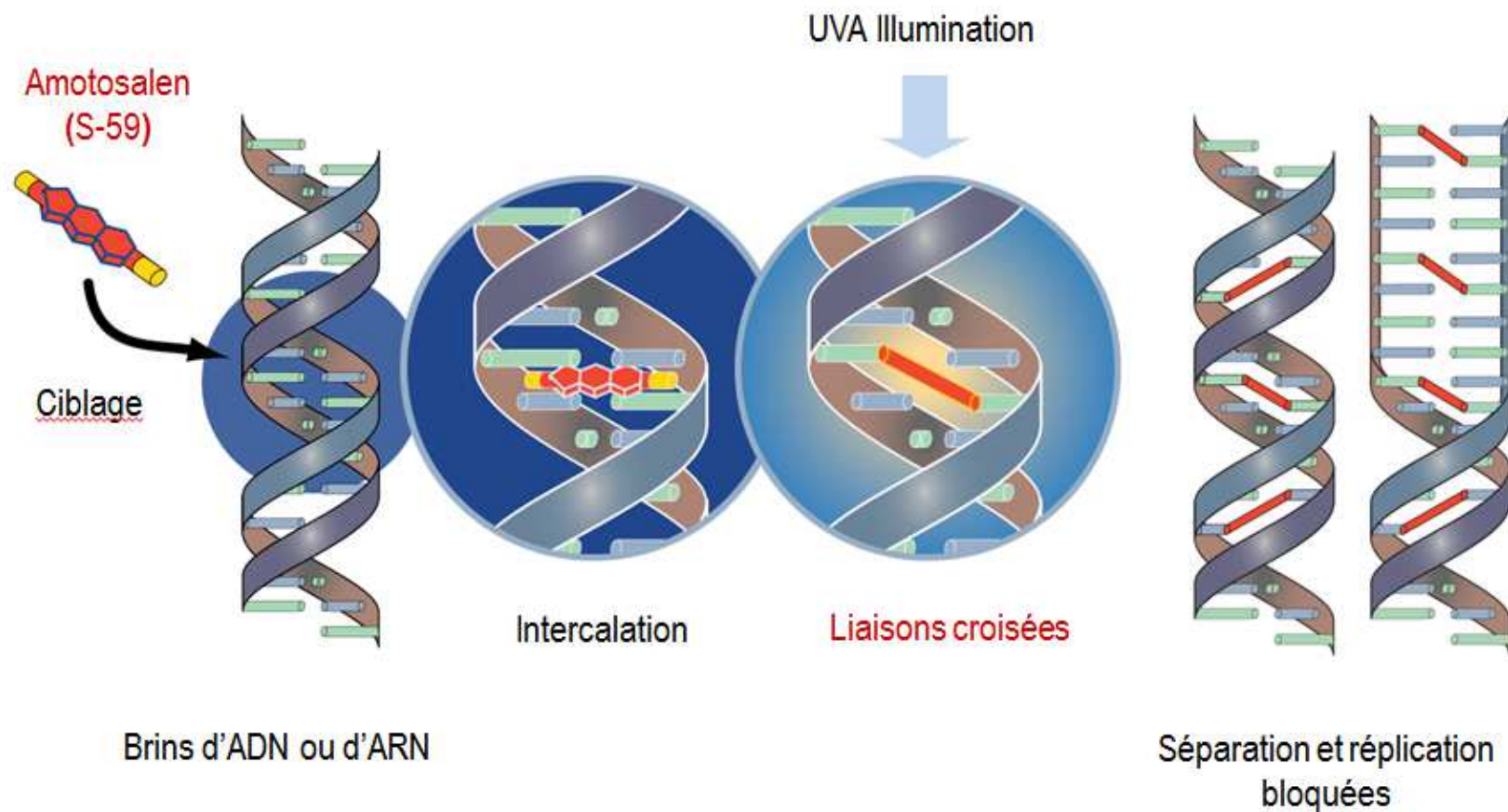
\* ">" inactivation sous la limite de la détection du dosage "≥" inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage  
 \*\* inoculum intracellulaire

Tableau 3: Performances d'inactivation - Parasites

Parasites testés avec INTERCEPT Blood System pour plasma	Étendue de l'inactivation* (réduction log <sub>10</sub> )
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (paludisme)	≥6.9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (maladie de Chagas)	>5.0
<i>Babesia microti</i> (babésiose)	>5.3

\* ">" inactivation sous la limite de la détection du dosage "≥" inactivation égale ou sous la limite de la détection du dosage  
 \*\* intracellulaire

✓ Mécanisme d'action





## Production de PFCM-IA – Traitement Intercept® (3)



### ✓ Caractéristiques d'entrée des produits

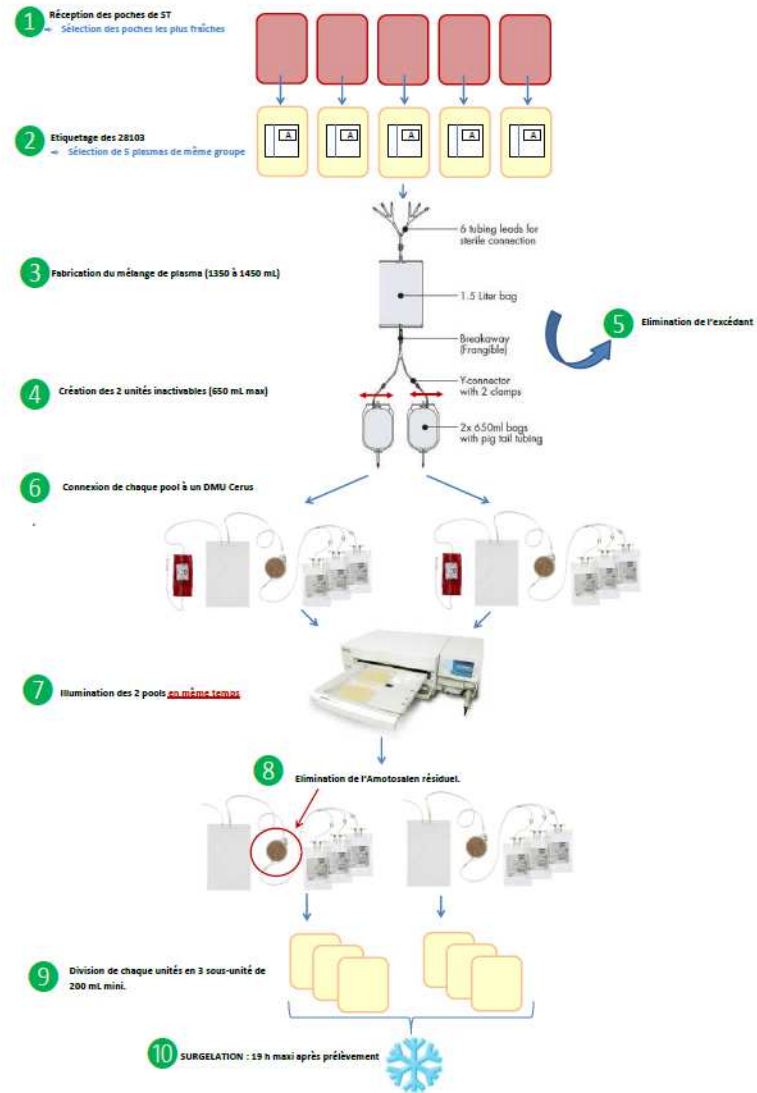
Paramètre	Critère d'acceptation
<b>Volume</b>	385 à 650 mL
<b>Erythrocytes</b>	$< 4.10^6 / \text{mL}$

### ✓ Caractéristiques réglementaires de conformité des produits finis PFCM-IA

Paramètre	Critère d'acceptation
<b>Volume</b>	200 mL minimum
<b>FVIII</b>	0,5 UI/mL *
<b>Fibrinogène</b>	2 g/L *
<b>Amotosalen résiduel</b>	$< 2 \mu\text{M}$

*\*NB : avec un taux de conformité de 70% sur les poches testées*

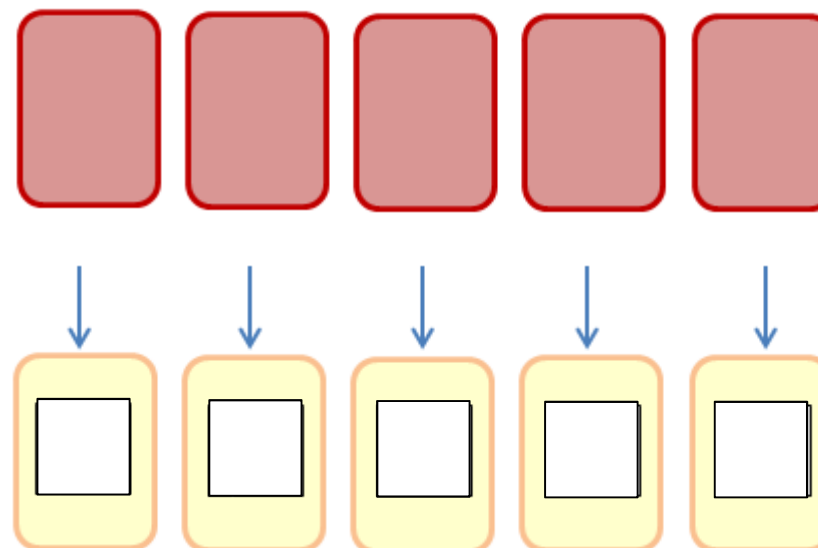






- ✓ Réception des poches de Sang Total TAB < 17h00 (GB plasma <  $1.10^4$ /poche) => Tri à faire en réception en PRP
- ✓ Caractéristiques don/donneur :
  - Hommes ou femmes nullipares ou femmes non nullipares testées HLA- depuis dernier enfant
  - Donneur déjà connu
  - Pas d'antécédent de spécificité plasma LFB (antitétanique ou anti-HBs)
  - Temps de prélèvement < 15 minutes
  - Volume de prélèvement compris entre 300 et 523 mL

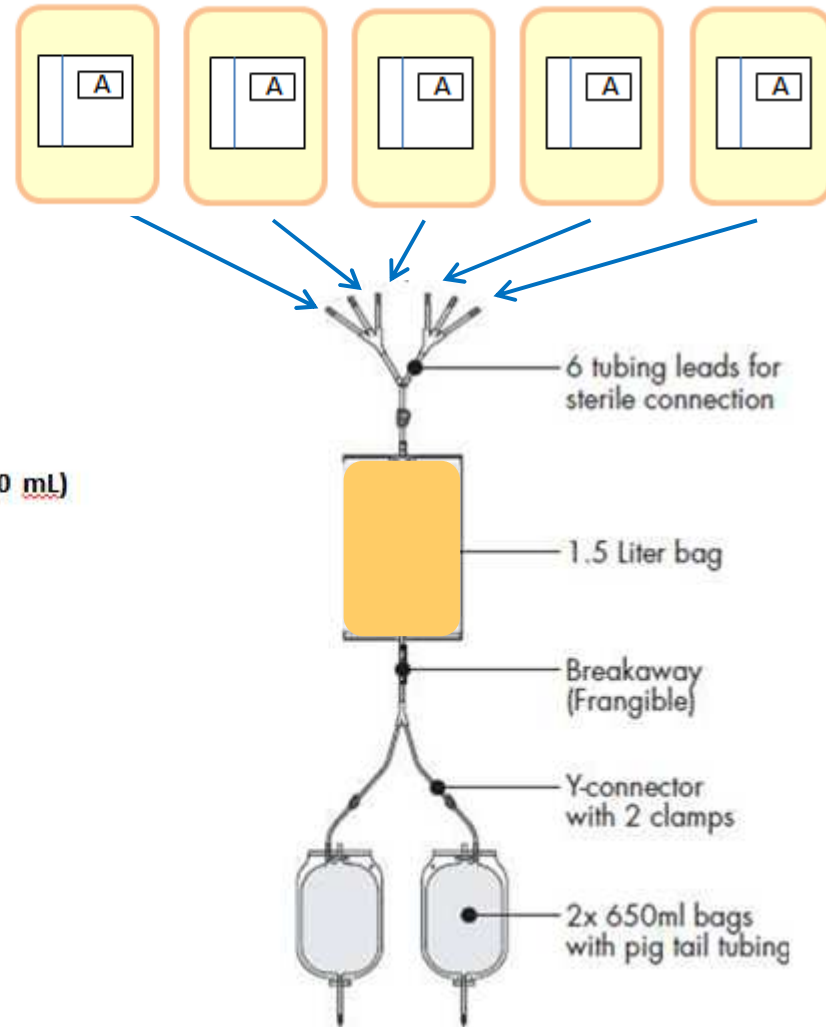
- 1** Réception et traitement des poches de ST  
⇒ Sélection des poches les plus fraîches  
⇒ Centrifugation, séparation des différents produits et déleucocytation



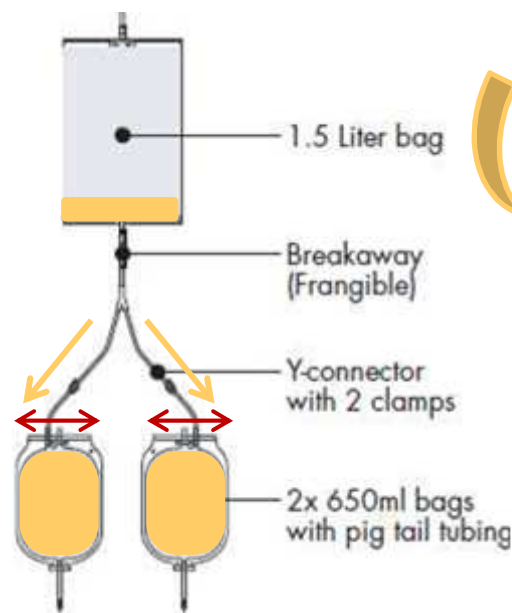
- 2** **Etiquetage des plasmas**  
⇒ Sélection de 5 plasmas de même groupe  
⇒ Absence de contamination en GR



- 3** **Fabrication du mélange de plasma (1350 à 1450 mL)**

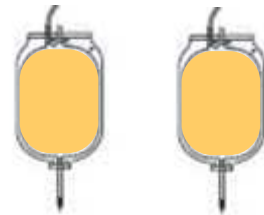


**4** Création des 2 unités inactivables (650 mL max)

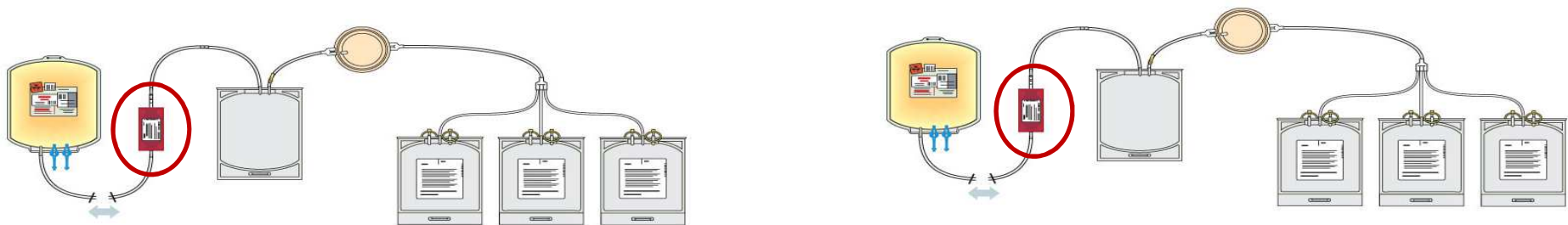


**5** Elimination de l'excédant

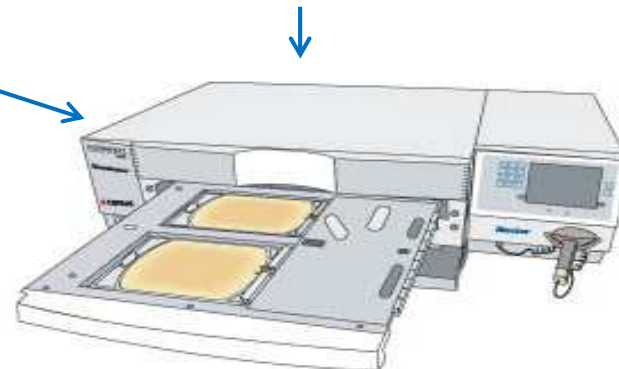
**6** Connexion de chaque unité à un DMU Cerus d'inactivation de plasma



**7** Ajout d'Amotosalen

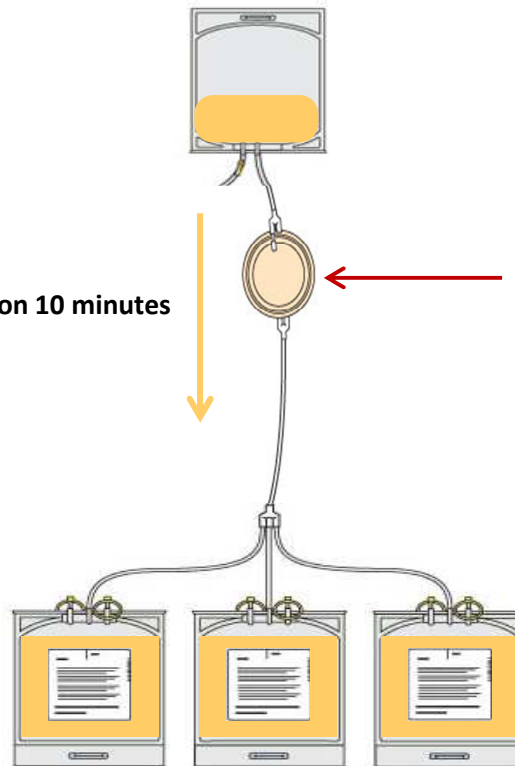


**8** Illumination des 2 pools en même temps



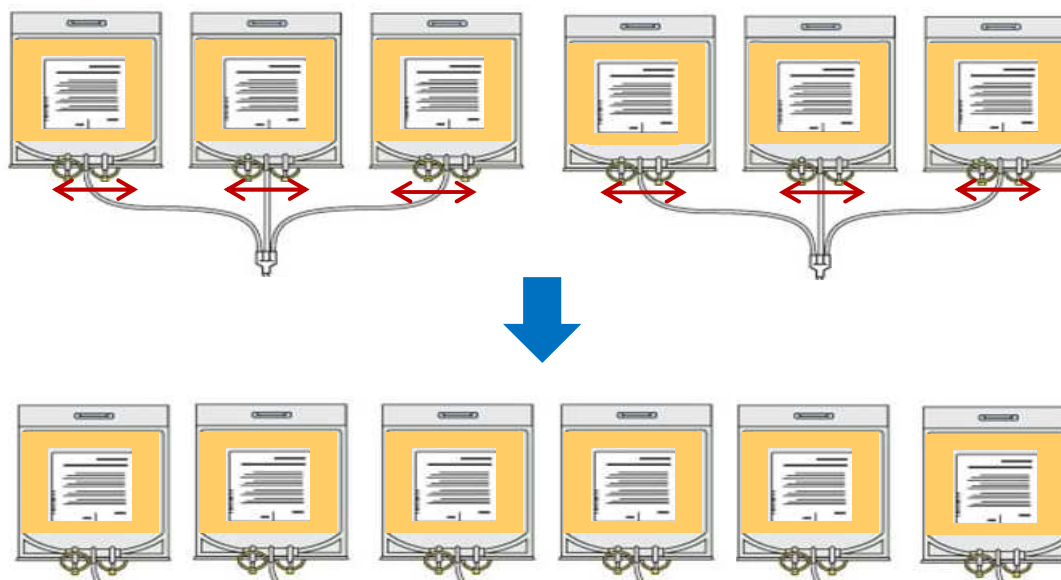
**9** Elimination de l'Amotosalen résiduel. **x 2**

Durée : Environ 10 minutes



CAD = Component Adsorption Device

**10** Division de chaque unité en 3 sous-unités de 200 mL mini, puis purge d'air



**11** SURGELATION : 19 h maxi après prélèvement





## Besoins - Réorganisation

↪ **La mise en place de cette nouvelle activité a nécessité quelques ré-organisations en PDLO :**

- **Ressource Humaine : 1 technicien supplémentaire, formation du personnel**
- **Planification : 1 poste supplémentaire à 6h en Traitement primaire (travail à J+1 en PDLO, délais plus serrés)**
- **Logistique :**
  - **Inscription de l'heure des PRL sur les bacs de poches afin de sélectionner les poches les plus « jeunes »,**
  - **Gestion des priorités de traitement PRP différentes,**
  - **Réorganisation flux traitement des aphèreses : PFCSe et PFC LFB**
  - **Import automatique des résultats d'illumination vers Inlog.**
- **Matériel :**
  - **Délocalisation du bureau des cadres pour créer un poste de production de PFCM-IA,**
  - **Acquisition de matériel : PC, balances, soudeuses, TSCDII, Etiqueteuse**

↪ **En cours :**

- **Optimisation du flux**
  - **Travail sur ergonomie du poste et conditions de travail : achat de paillasses à hauteur réglable**
-





- ↪ **Inactivation des PSL :**
    - **Intercept® sur CGR : en cours d'étude chez Cerus**
    - **Mirasol et riboflavine avec Terumo.bct ? ? ? ?**
    - **Bleu de méthylène avec Macopharma ? ? ? ?**
  
  - ↪ **Pour limiter les risques d'IBTT liés au CP**
    - ↪ **Inactivation : Intercept® ou autre**
    - ↪ **Détection bactérienne : PRP, DIS ?**
-



## Remerciements - Questions

**Merci à l'équipe Prépa de Nantes**

**Merci à Delphine DUFOSSET et l'association TACT pour m'avoir convié à cette rencontre angevine**

