Inactivation des pathogènes dans les plasmas transfusionnels par la technique Intercept

Niels Lion
niels.lion@mavietonsang.ch
Journée romande de formation en médecine transfusionnelle
5 octobre 2012

Plan

- Les techniques de sécurisation du plasma en Suisse
  - La quarantaine
  - Le procédé solvent / détergent
- Motivation pour introduire le procédé Intercept à Lausanne
- Le procédé Intercept
- Aspects techniques et opérationnels
- Etat du projet

Les techniques de sécurisation du plasma en Suisse

La technique de quarantaine

- Principe: s’assurer que le donneur n’est pas porteur d’une maladie avant de libérer le plasma pour transfusion

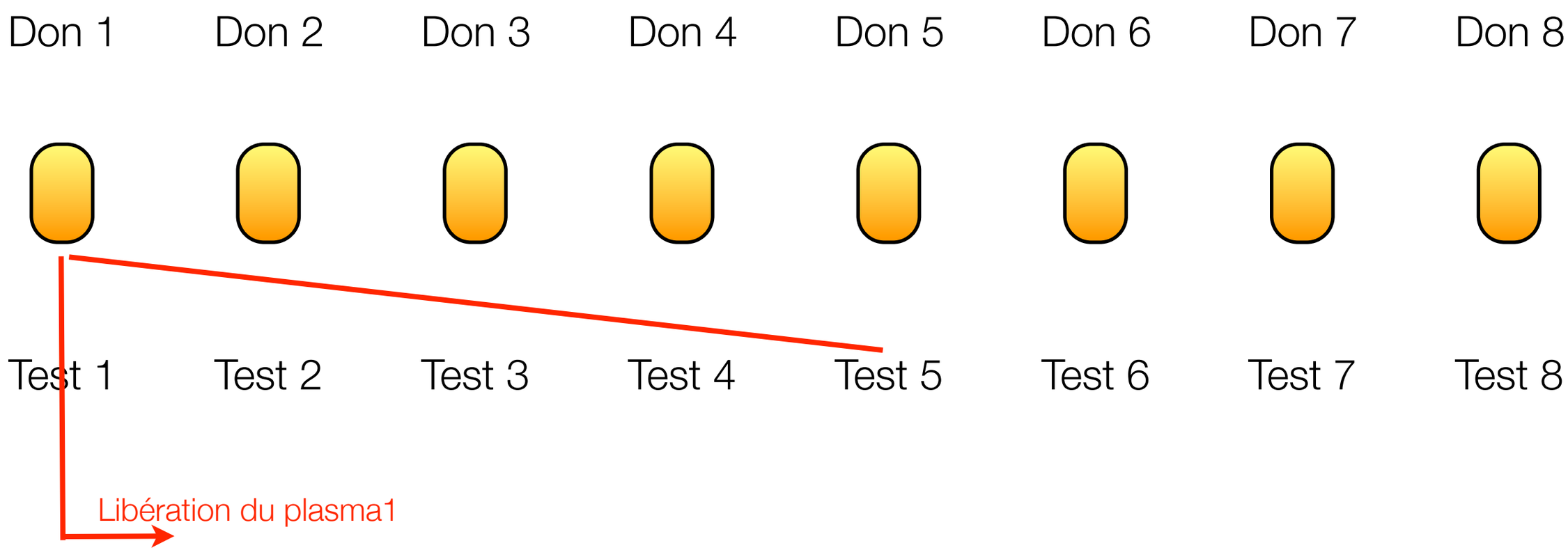
Cas pour un don par mois, quatre mois de quarantaine

Don 1	Don 2	Don 3	Don 4	Don 5	Don 6	Don 7	Don 8
Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5	Test 6	Test 7	Test 8

La technique de quarantaine

- Principe: s’assurer que le donneur n’est pas porteur d’une maladie avant de libérer le plasma pour transfusion

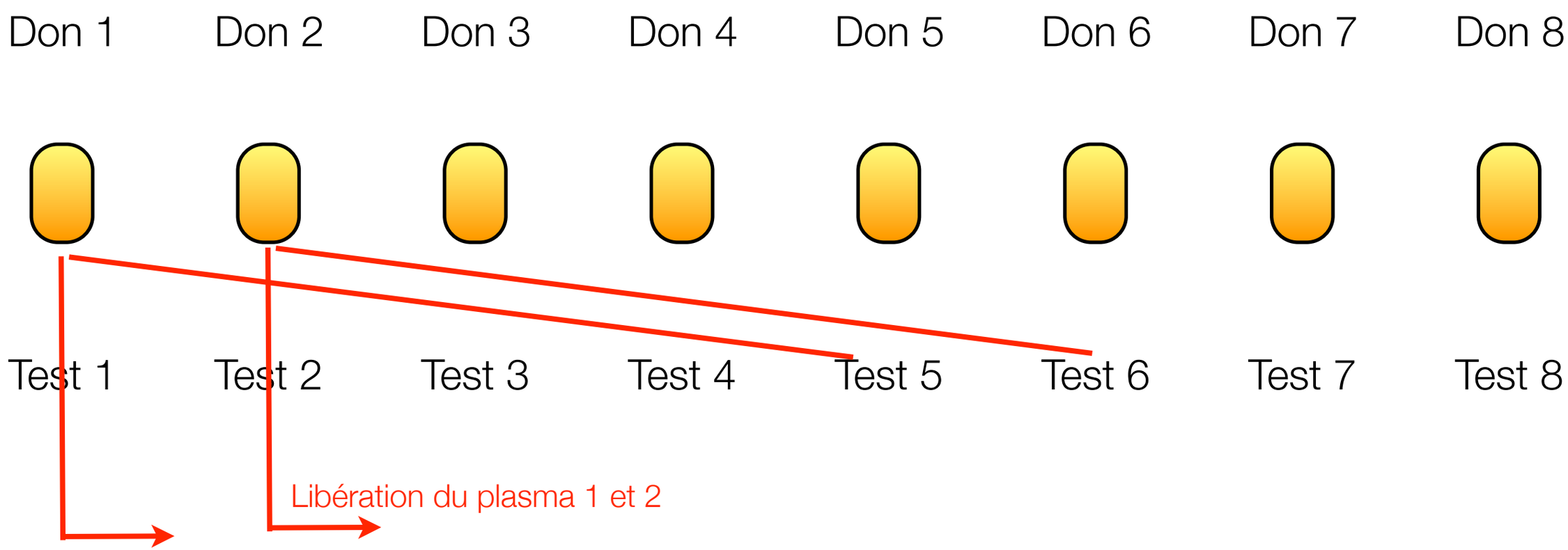
Cas pour un don par mois, quatre mois de quarantaine



La technique de quarantaine

- Principe: s’assurer que le donneur n’est pas porteur d’une maladie avant de libérer le plasma pour transfusion

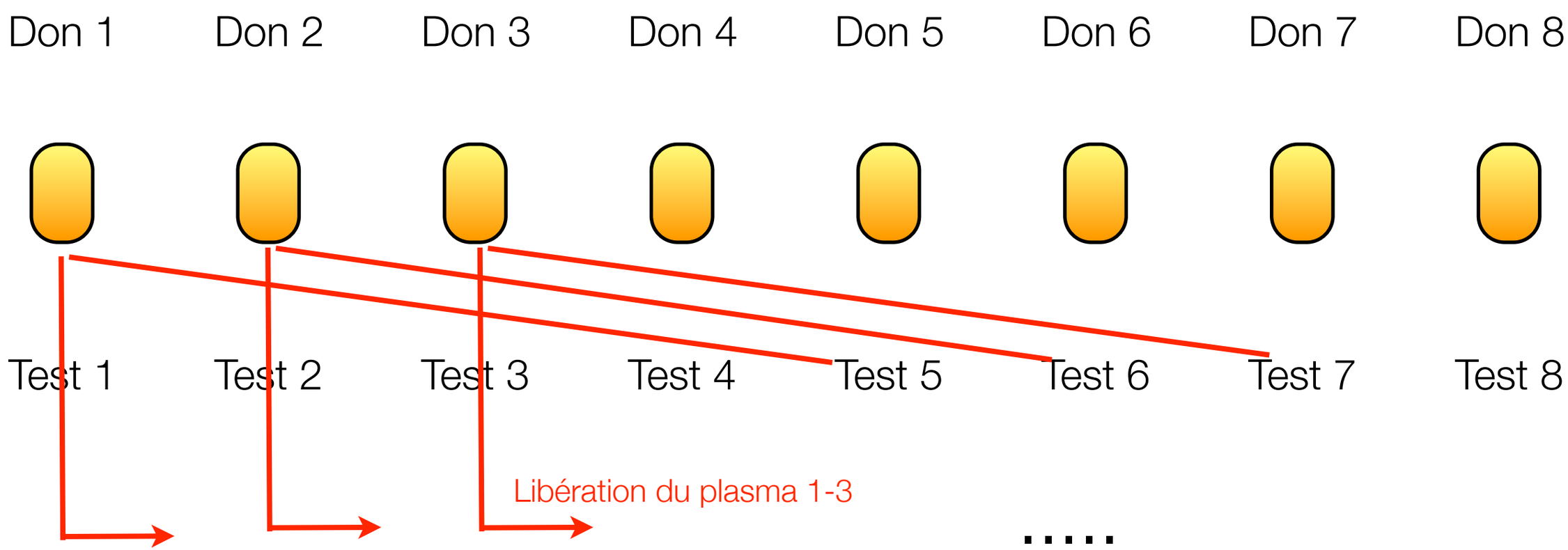
Cas pour un don par mois, trois mois de quarantaine



La technique de quarantaine

- Principe: s’assurer que le donneur n’est pas porteur d’une maladie avant de libérer le plasma pour transfusion

Cas pour un don par mois, trois mois de quarantaine



Sécurité du plasma de quarantaine

- Aucune infection transmise par du plasma sécurisé par le système de quarantaine en Suisse.

- Inconvénient 1: on doit conserver en stock de grandes quantités de plasma en attente d'analyse.

- Inconvénient 2: on ne protège les receveurs que contre ce qu'on teste (HIV, HBV, HCV), ou contre les maladies dont la clinique apparaît en 120 jours.

Sécurisation par procédé solvent-détergent

- Principe: traitement chimique qui dissoud les membranes des agents pathogènes

Type de plasma	Source et qualité	Taille du pool	Température et durée	Elimination des prions	Produit final
Octaplas (CH+AU)	Aphérèse ou sang complet	380 L (630 aphérèses ou 1520 plasmas SC)	4 h à 30°C (1%TNBP +1% Triton X-100)	2.5 log (du au procédé)	200 mL
Octaplas LG CH+AU)	Aphérèse ou sang complet	380 L (630 aphérèses ou 1520 plasmas SC)	1-1.5 h à 30°C (1%TNBP +1% Triton X-100)	>5 log (chromatographie d'affinité)	200 mL

Le procédé lui-même n'est efficace que contre les virus à enveloppe, mais à la fois les étapes de dilution, de filtration et de chromatographie, éliminent également les virus nus.

Motivations pour introduire le procédé Intercept à Lausanne

Motivations

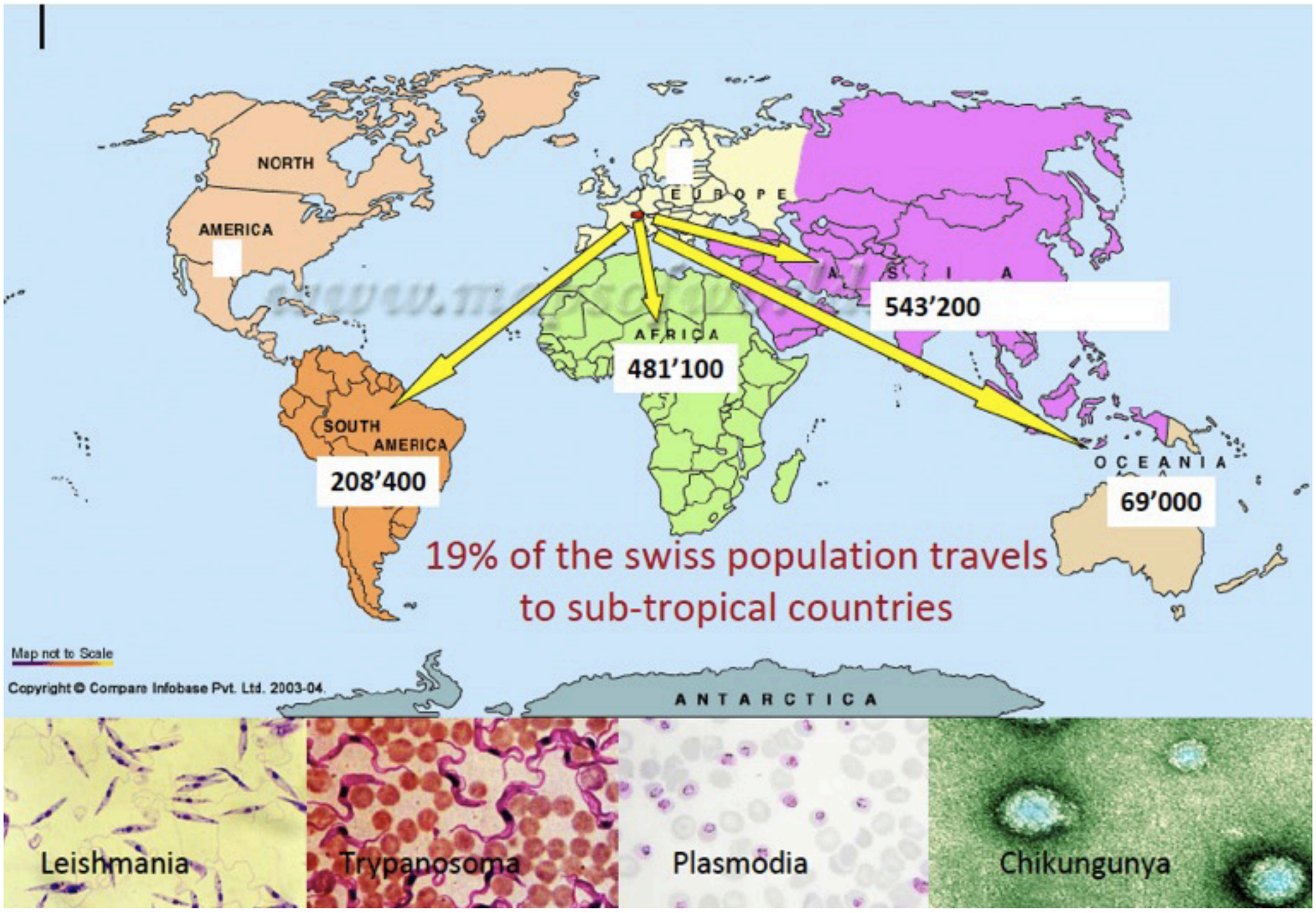
- A Lausanne, nous achetons le plasma de quarantaine, et tout le plasma (de sang complet) est vendu pour fractionnement

- Nous recherchons une meilleure valorisation du plasma de sang complet collecté à Lausanne dans un contexte de forte pression financière sur les prix du plasma pour fractionnement

- L'inactivation des pathogènes (procédé Intercept) constitue une façon plus simple de produire du plasma transfusionnel (du point de vue logistique) que la quarantaine

- Le plasma de quarantaine est sûr vis-à-vis du HIV et des hépatites B et C, mais...

Risques dus à la mobilité de la population (tourisme)



MA VIE TON SANG.ch

Etablissement de colonies de moustiques

Medical and Veterinary Entomology (2009) **23**, 448–451

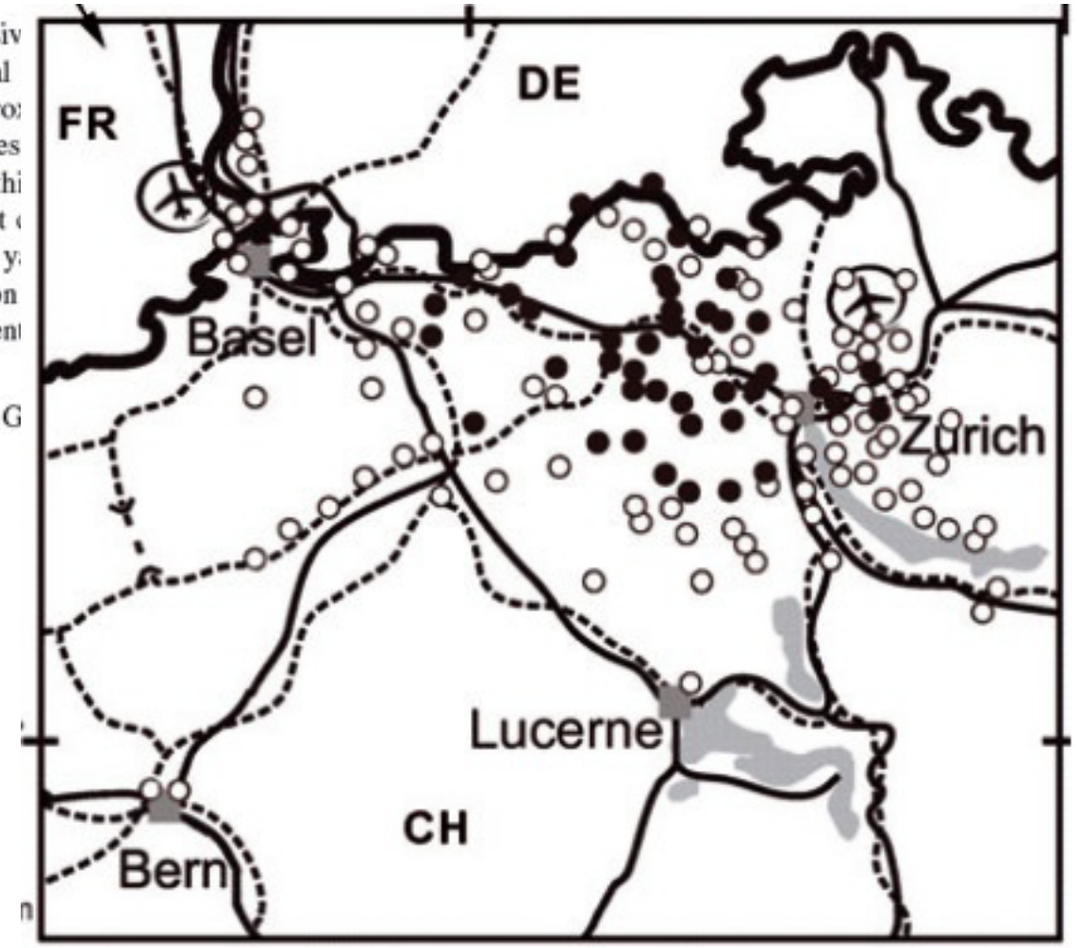
SHORT COMMUNICATION

The invasive mosquito *Aedes japonicus* in Central Europe

F. SCHAFFNER, C. KAUFMANN, D. HEGGLIN and A. MATHIS
Institute of Parasitology, Swiss Reference Laboratory for Vector Entomology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Abstract. Complaints about a biting pest led to the recognition of invasiv
(Finlaya) japonicus japonicus (Theobald) (Diptera: Culicidae) in Central
Larval collections from cemetery vases revealed a colonized area of appro
1400 km^2 in northern Switzerland spreading into bordering Germany, sugges
the mosquito has been established in this region for several years. Within thi
larvae of *Ae. japonicus* were recovered from more containers than the most
resident culicid species *Culex pipiens*. Possible introduction sites (used tyre y
international airports) revealed few or no larvae, and the mode of introduction
unclear. Given the vector potential of this species for arboviruses, implemen
surveillance and control measures should be considered.

Key words. *Aedes*, Culicidae, larva, invasion, vector, Europe, Switzerland, G



Aedes Japonicus est un vecteur de la fièvre jaune et d'encéphalites

MA VIE TON SANG.ch

Epidémie de West Nile Virus en Italie (2009)

Des centaines de chevaux ont été contaminés (25% de décès)

Autres lieux, autres pathogènes...

Transboundary and Emerging Diseases

Transboundary and Emerging Diseases

ORIGINAL ARTICLE

Monitoring of the West Nile Virus epidemic in Spain between 2010 and 2011

I. García-Bocanegra[1], J. A. Jaén-Téllez[2], S. Napp[3], A. Arenas-Montes[1], M. Fernández-Morente[2], V. Fernández-Molera[2] and A. Arenas[1]

[1] Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria, UCO, Campus Universitarios de Rabanales, Córdoba, Spain
[2] Consejería de Agricultura y Pesca de la Junta de Andalucía, Sevilla, Spain
[3] Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA), UAB-IRTA, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

RAPID COMMUNICATIONS

First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010

G La Ruche (g.laruche@invs.sante.fr)[1], Y Souarès[1], A Armengaud[2], F Peloux-Petiot[3], P Delaunay[4], P Desprès[5], A Lenglet[6], F Jourdain[7], I Leparc-Goffart[8], F Charlet[3], L Ollier[4], K Mantey[6], T Mollet[6], J P Fournier[4], R Torrents[2], K Leitmeyer[6], P Hilairet[4], H Zeller[6], W Van Bortel[6], D Dejour-Salamanca[1], M Grandadam[5], M Gastellu-Etchegorry[1]

1. French Institute for Public Health Surveillance (Institut de Veille Sanitaire, InVS), Saint-Maurice, France
2. Regional office of the French Institute for Public Health Surveillance (Cire Sud), Marseille, France
3. Regional Health Agency of Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille and Nice, France
4. Entomology-Parasitology, Virology and Emergency Medicine and Internal Medicine Departments, University Hospital of Nice, Nice, France
5. Institut Pasteur, National Reference Centre for arboviruses, Paris, France
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
7. Directorate General for Health, Ministry of Health, Paris, France
8. Institut de recherche biomédicale des armées, National Reference Centre for arboviruses associated laboratory, Marseille, France

MA VIE TON SANG.ch

Epidémie de Chikungunya en Italie

Eurosurveillance, Volume 12, Issue 36, 06 September 2007

Articles

Citation style for this article: Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P, Fiorentini C, Fortuna C, Venturi G, Romi R, Majori G, Nicoletti L, Rezza G, Cassone A. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. Euro Surveill. 2007;12(36):pii=3260. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3260

An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy

R Angelini[1] AC Finarelli[2], P Angelini[2], C Po[2], K Petropulacos[3], P Macini[2], C Fiorentini[4], C Fortuna[4], G Venturi[4], R Romi[4], G Majori[4], L Nicoletti[4], G Rezza[4], A Cassone (cassone@iss.it)[4]

1. Dipartimento Sanità Pubblica, Azienda Unità Sanitaria Locale (Department of Public Health, Local Health Unit), Ravenna, Italy
2. Servizio di Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italy
3. Servizio Presidi ospedalieri, Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italy
4. Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

MA VIE TON SANG.ch

Mesures préventives

- Surveillance des zones à risque (par exemple par définition de populations sentinelles chez les chevaux ou les poules)

- Développement de nouveaux tests de détection:

    - West Nile Virus (Novartis)

    - Chikungunya (BSD Bern)

    - D’autres tests sont en développement

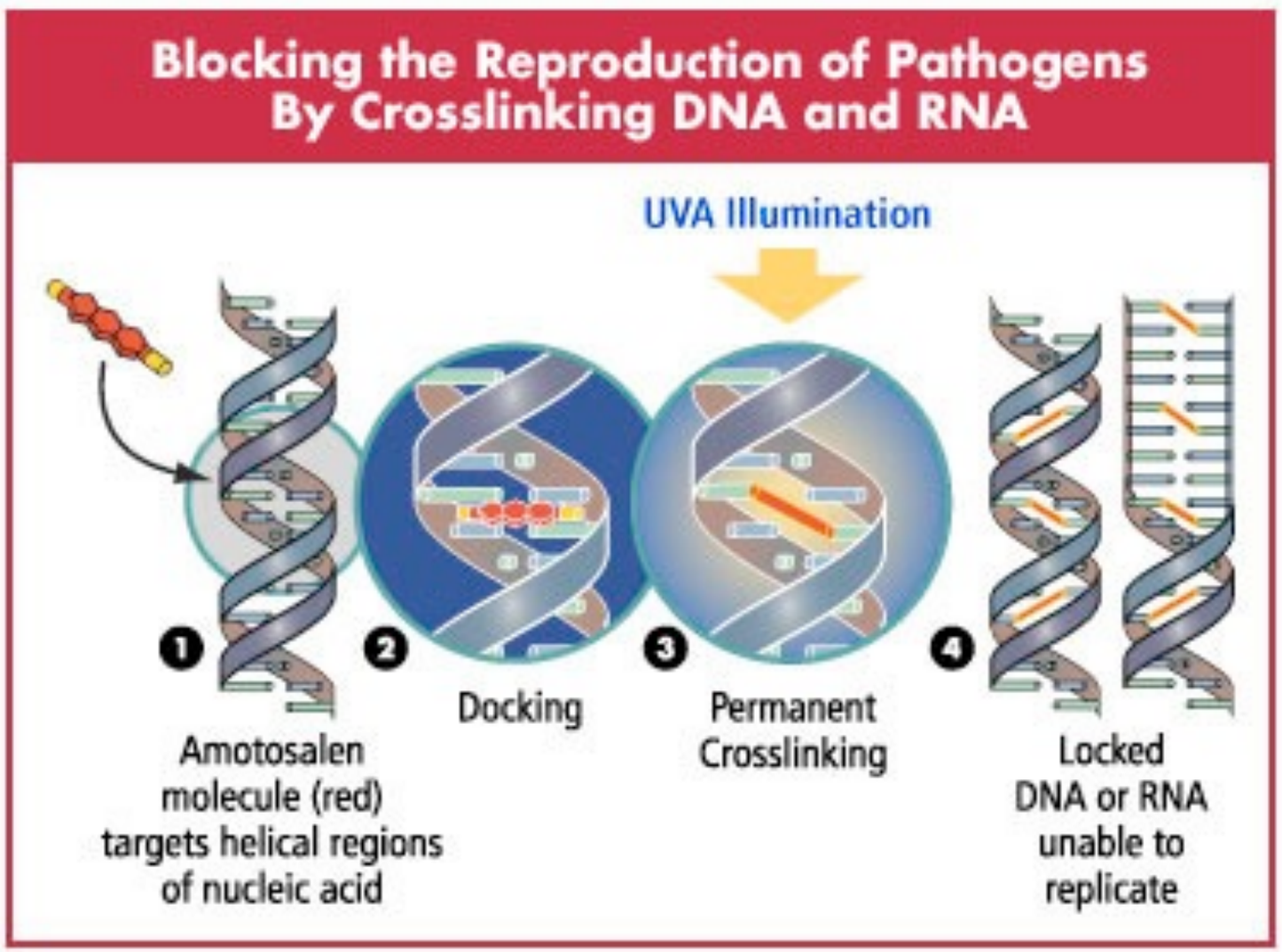
- Mais où s’arrêtera la course contre les pathogènes émergents?

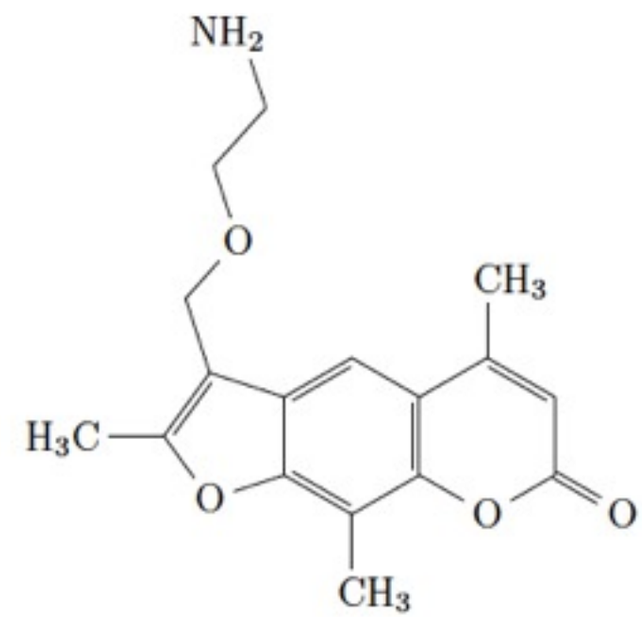
MA VIE TON SANG.ch

Le procédé Intercept

Le procédé Intercept

Procédé très proche du procédé plaquettes





Amotosalen

Efficacité du procédé Intercept - virus

Viruses Tested Using the INTERCEPT Blood System	Extent of Inactivation* (log_{10} reduction)	
	Platelets in plasma/Additive solution	Platelets in plasma
Enveloped Viruses		
HIV-1 (cell-associated)***	>6.1	>6.7
HIV-1 (cell-free)	>6.2	≥4.7
Clinical isolate of HIV-1	>3.4	-
Clinical isolate of HIV-2	>2.5	-
Latent proviral HIV-1	Inactivated to the limit of detection	-
HBV (strain MS-2)	>5.5	>4.5
HCV (strain Hutchison)	>4.5	>4.5
HTLV-I (Human T-cell Lymphotropic Virus)***	4.7**	≥4.5
HTLV-II (Human T-cell Lymphotropic Virus)***	5.1**	>5.7
Cell-associated Cytomegalovirus (CMV)***	>5.9	-
Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV, model virus for human HCV)	>6.0	≥5.4
Duck Hepatitis B Virus (DHBV, model virus for human HBV)	>6.2	4.4 to 4.5
PRV (Pseudorabies virus, model for CMV)	-	≥4.7
West Nile virus	>6.0	≥6.8
SARS-CoV (Human Corona virus)	-	≥5.5
Chikungunya virus	>6.4	≥7.6
Influenza A H5N1 virus (Avian Influenza)	>5.9	>5.7
Non-Enveloped Viruses		
Bluetongue Virus, type 11	>5.0	5.1
Calicivirus	1.7 to 2.4	-
Human Adenovirus-5	>5.9	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	-	1.8

Viruses Tested Using the INTERCEPT Blood System for Plasma	Extent of Inactivation* (log_{10} reduction)
Enveloped Viruses	
HIV-1 (cell-associated)**	>6.7
HIV-1 (cell-free)	>6.8
HBV (strain MS-2)	>4.5
HCV (strain Hutchison)	>4.5
HTLV-I (Human T-cell Lymphotropic Virus)**	≥4.5
HTLV-II (Human T-cell Lymphotropic Virus)**	>5.7
WNV (West Nile Virus)	≥6.8
SARS-CoV (Human Corona Virus)	≥5.5
BVDV (Bovine Viral Diarrhea Virus, model virus for human HCV)	≥6.0
DHBV (Duck Hepatitis B Virus, model virus for human HBV)	4.4 - 4.5
Chikunguyna virus	≥7.6
Influenza A H5N1 virus (Avian Influenza)	>5.7
Non-Enveloped Viruses	
BTV (Bluetongue Virus)	5.1
Human Adenovirus-5	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	1.8

Efficacité du procédé Intercept - bactéries

Bacterial Species Tested Using the INTERCEPT Blood System	Extent of Inactivation* (log_{10} reduction)	
	Platelets in plasma/Additive Solution	Platelets in plasma
Gram-Negative Bacteria		
Escherichia coli	>6.4	≥7.3
Serratia marcescens	>6.7	-
Klebsiella pneumoniae	>5.6	≥6.7
Pseudomonas aeruginosa	4.5	-
Salmonella choleraesuis	>6.2	-
Yersinia enterocolitica	>5.9	>7.3
Enterobacter cloacae	5.9	-
Anaplasma phagocytophilum (HGE agent)**	-	>4.2
Gram-Positive Bacteria		
Staphylococcus epidermidis	>6.6	>7.4
Staphylococcus aureus	6.6	>7.6
Streptococcus pyogenes	>6.8	-
Listeria monocytogenes	>6.3	-
Corynebacterium minutissimum	>6.3	-
Bacillus cereus (includes spores)	3.6	-
Bacillus cereus (vegetative)	>6.0	-
Bifidobacterium adolescentis	>6.5	-
Propionibacterium acnes	>6.7	-
Lactobacillus species	>6.9	-
Clostridium perfringens (vegetative form)	>7.0	-
Spirochete Bacteria		
Treponema pallidum (syphilis)	≥6.8 to ≤7.0	>5.9
Borrelia burgdorferi (Lyme disease)	>6.8	>10.6

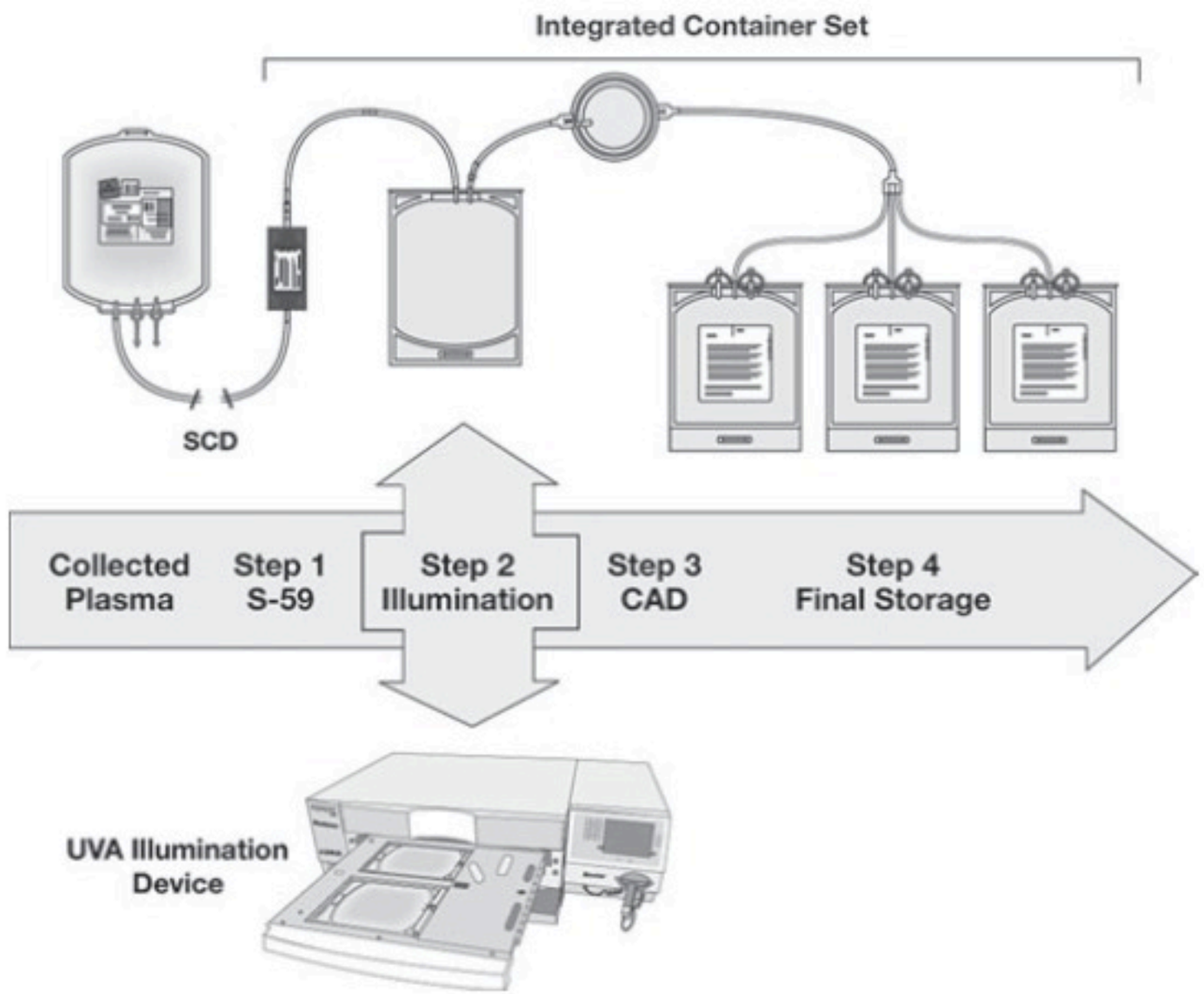
Bacterial Species Tested Using the INTERCEPT Blood System for Plasma	Extent of Inactivation* (log_{10} reduction)
Gram-Negative Bacteria	
Klebsiella pneumoniae	≥7.4
Yersinia enterocolitica	>7.3
Anaplasma phagocytophilum (HGE agent)	>4.2
Gram-Positive Bacteria	
Staphylococcus epidermidis	>7.3
Spirochete Bacteria	
Treponema pallidum (syphilis) **	>5.9
Borrelia burgdorferi (Lyme disease)	>10.6

Efficacité du procédé Intercept - parasites

Parasites Tested Using the INTERCEPT Blood System	Extent of Inactivation* (log10 reduction)	
	Platelets in plasma/Additive Solution	Platelets in plasma
*Plasmodium falciparum*** (malaria)	≥6.0	≥6.9
Trypanosoma cruzi (Chagas' disease)	>5.3	>5.0
Leishmania mexicana (metacyclic promastigote stage)	>5.0	-
Leishmania major Jish (amastigote stage)	>4.3	-
Babesia microti (babesiosis)	>5.3	>5.3

Parasites Tested Using the INTERCEPT Blood System for Plasma	Extent of Inactivation* (log_{10} reduction)
*Plasmodium falciparum*** (malaria)	≥6.9
Trypanosoma cruzi (Chagas' disease)	>5.0
Babesia microti (babesiosis)	>5.3

Illumination et CAD



Les “Guardbands” Intercept

	Min	Max
Volume (y.c. anticoagulant)	385 mL	650 mL
Globules rouges		4.10^9 /L

Le procédé Intercept

- Produit final: 200 ± 20 mL
- Pertes: 30 mL
- 385 mL < Vol < 430 mL: 1 poche finale
- 430 mL < Vol < 630 mL: 2 poches finales
- 630 mL < Vol < 650 mL: 3 poches finales

Congélation complète dans les 20 heures post-don

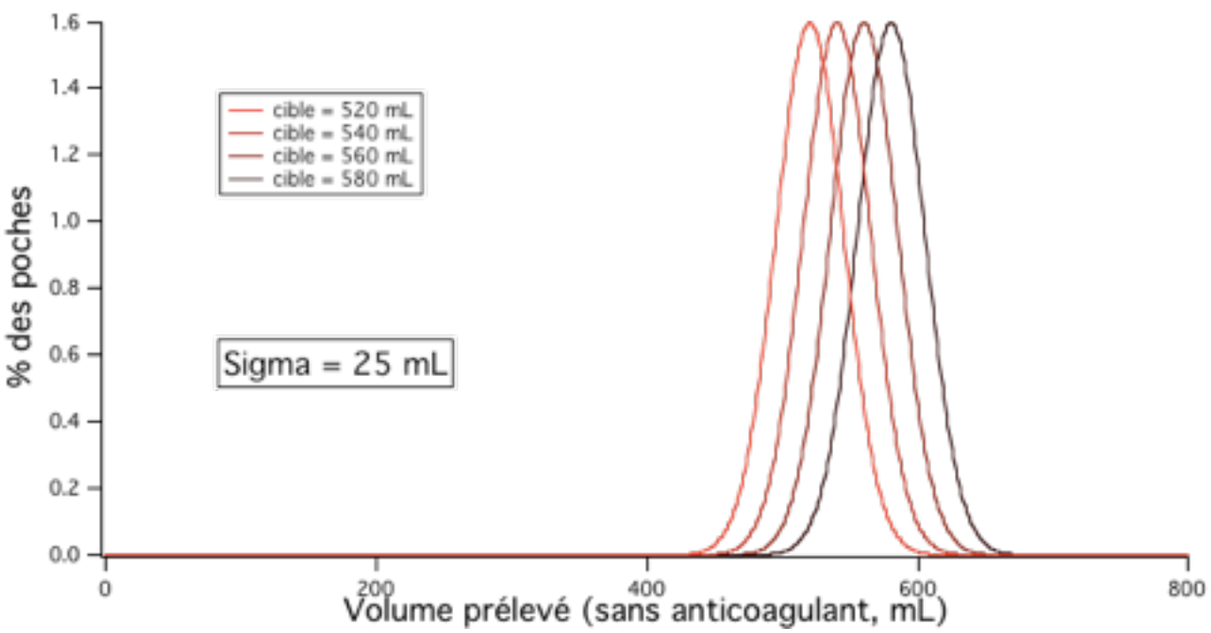
Les sources de plasma possibles

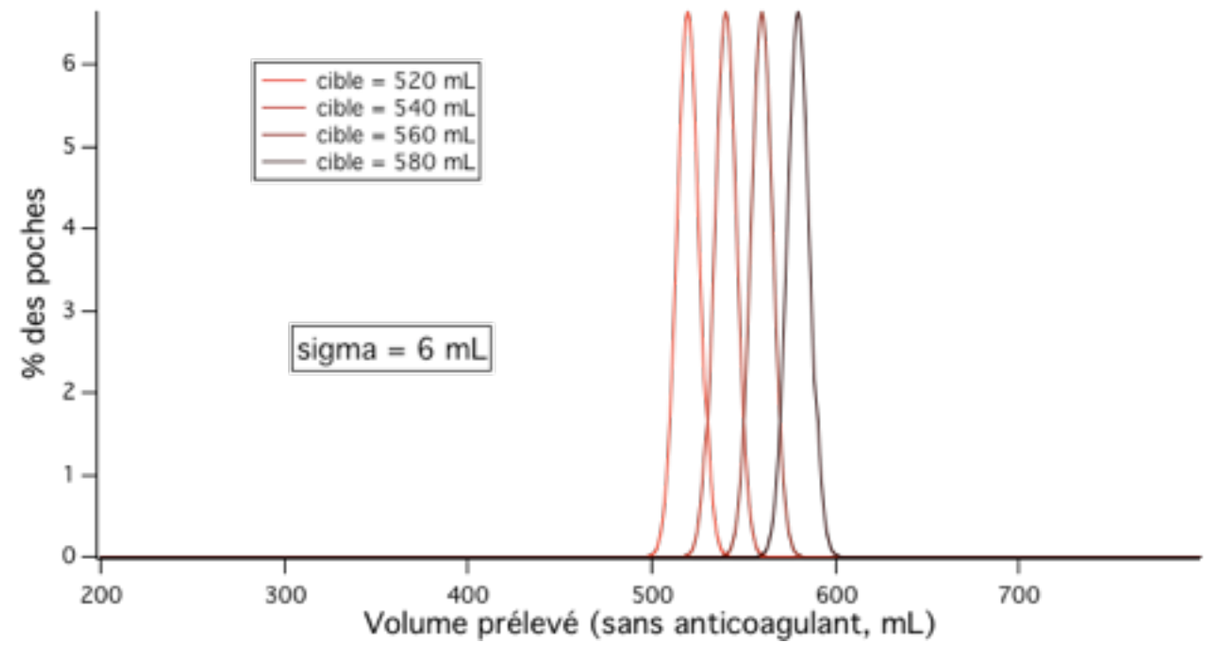
- plasma de plasmaphérèse
- plasma concurrent (collecté lors d'aphérèses multi-composants)
- Pools de 2-6 plasmas de sang complet (pooling isogroupe)
- Plasma décongelé de n'importe laquelle des 3 sources

Aspects techniques

Enjeux en plasmaphérèse

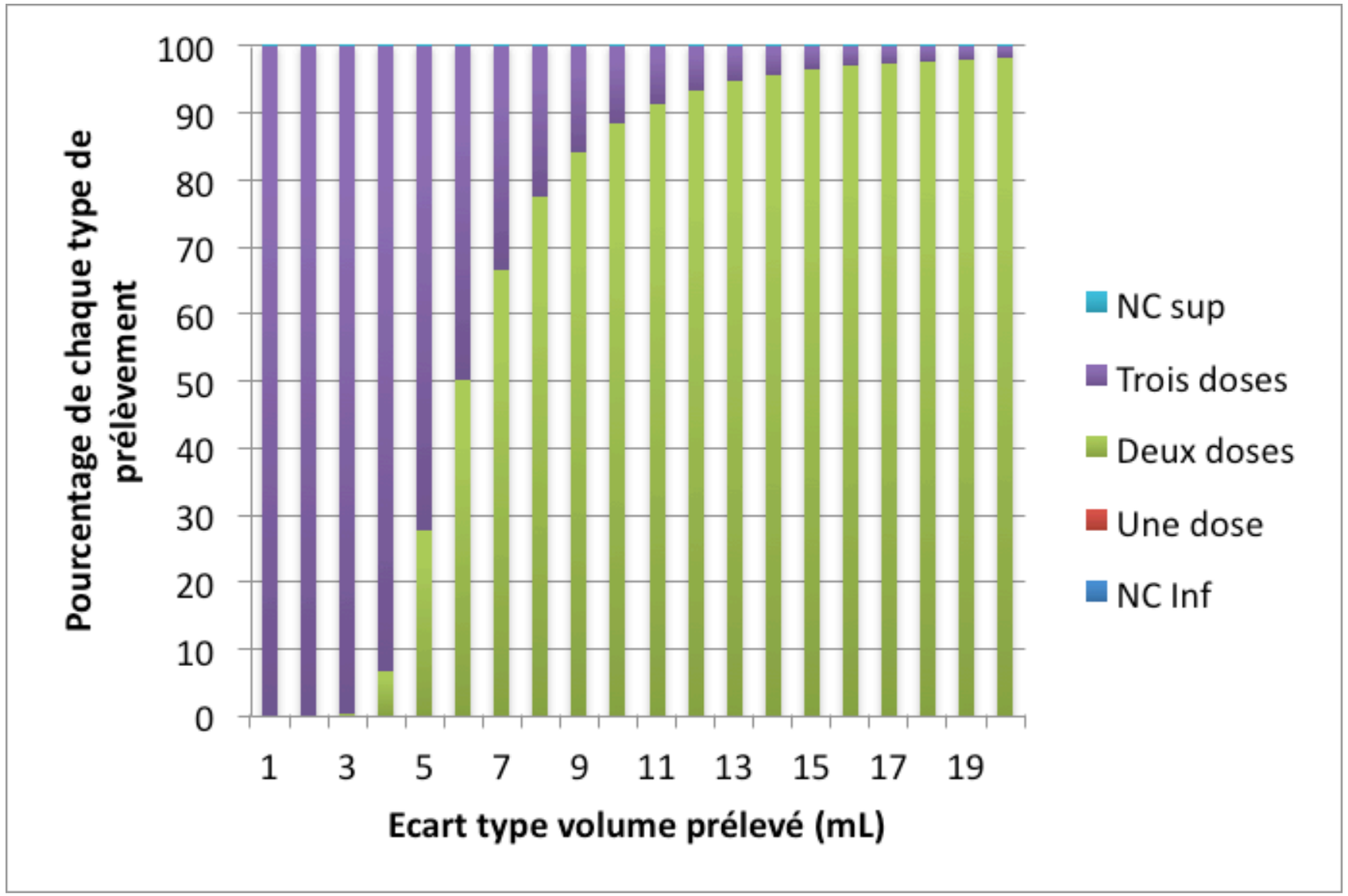
- On cherche à maximiser le nombre de prélèvements entre 630 et 650 mL (y.c. anticoagulant) pour pouvoir produire 3 poches finales à partir d'un prélèvement.





Plus la collecte est reproductible, plus on pourra collecter entre 630 et 650 mL (sigma=3.3)

Conséquences de la reproductibilité de collecte



Pour obtenir 3 poches finales à partir de chaque prélèvement, il faut une reproductibilité de collecte inférieure à 4-5 mL.

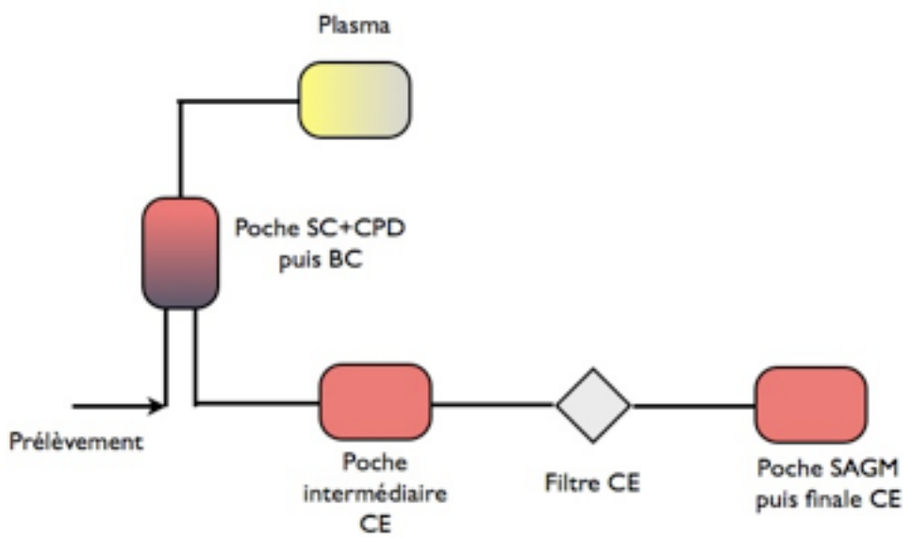
Quid des plasmas de sang complet

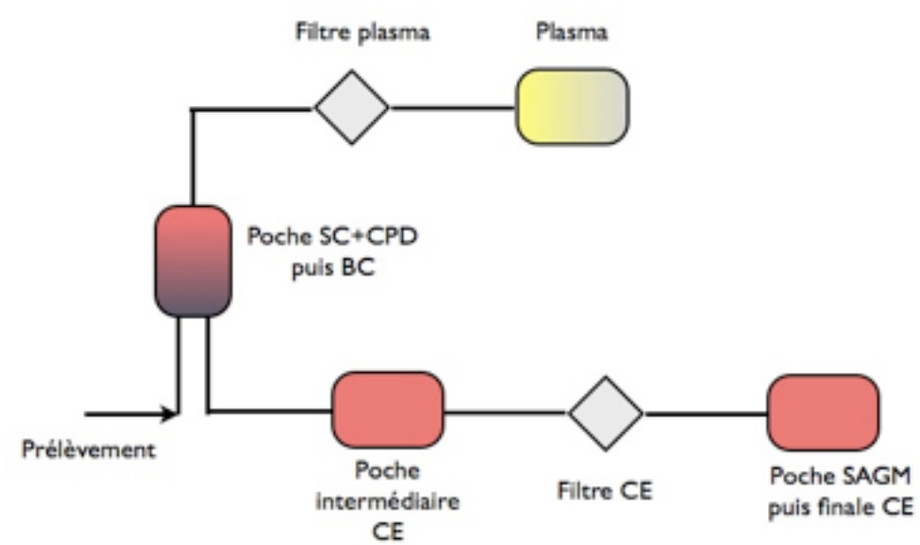
- Comme le volume pouvant être traité par le procédé Intercept doit se situer entre 385 et 650 mL, on doit nécessairement pooler des plasmas de sang complet avant traitement

- T-CH et Swissmedic ont autorisé le pooling isogroupe de 2 à 6 plasmas de sang complet

- Le plasma doit être déleucocyté avant Intercept

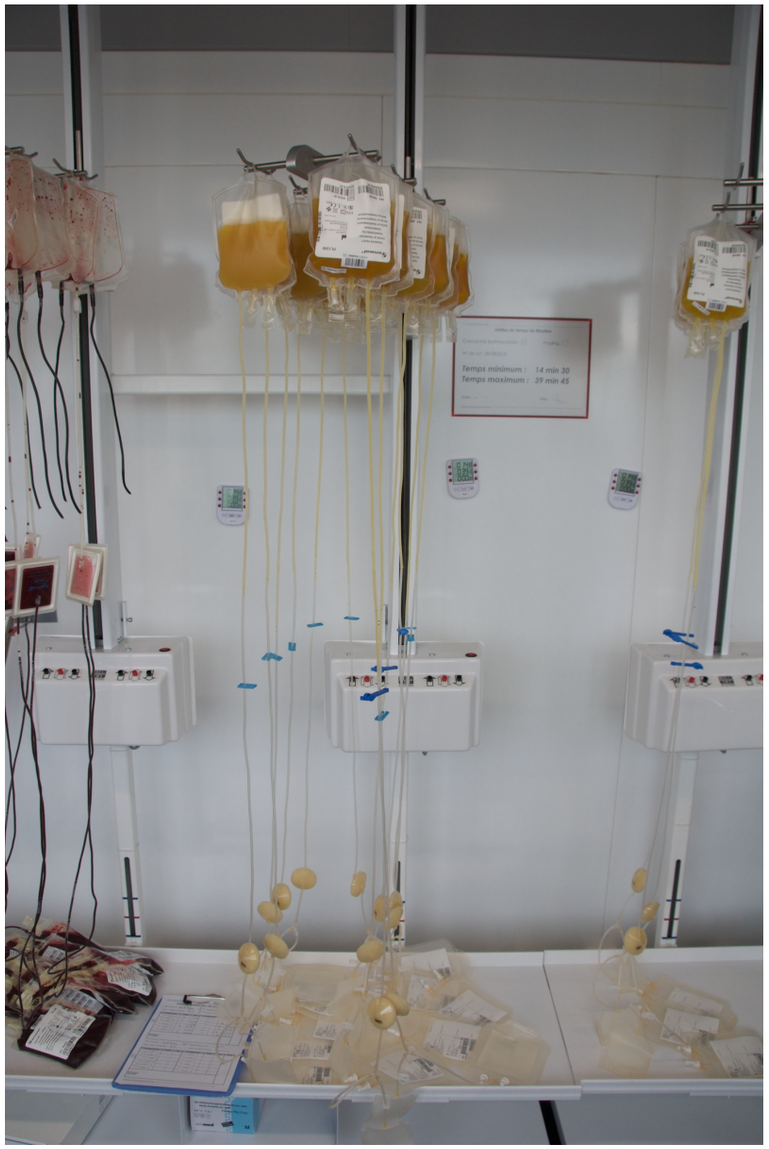
Déleucocytation avec filtre intégré





- Nécessité de gérer 2 kits de prélèvement
- Coût additionnel de 12-15 CHF par kit

Filtration à la demande de plasmas unitaires



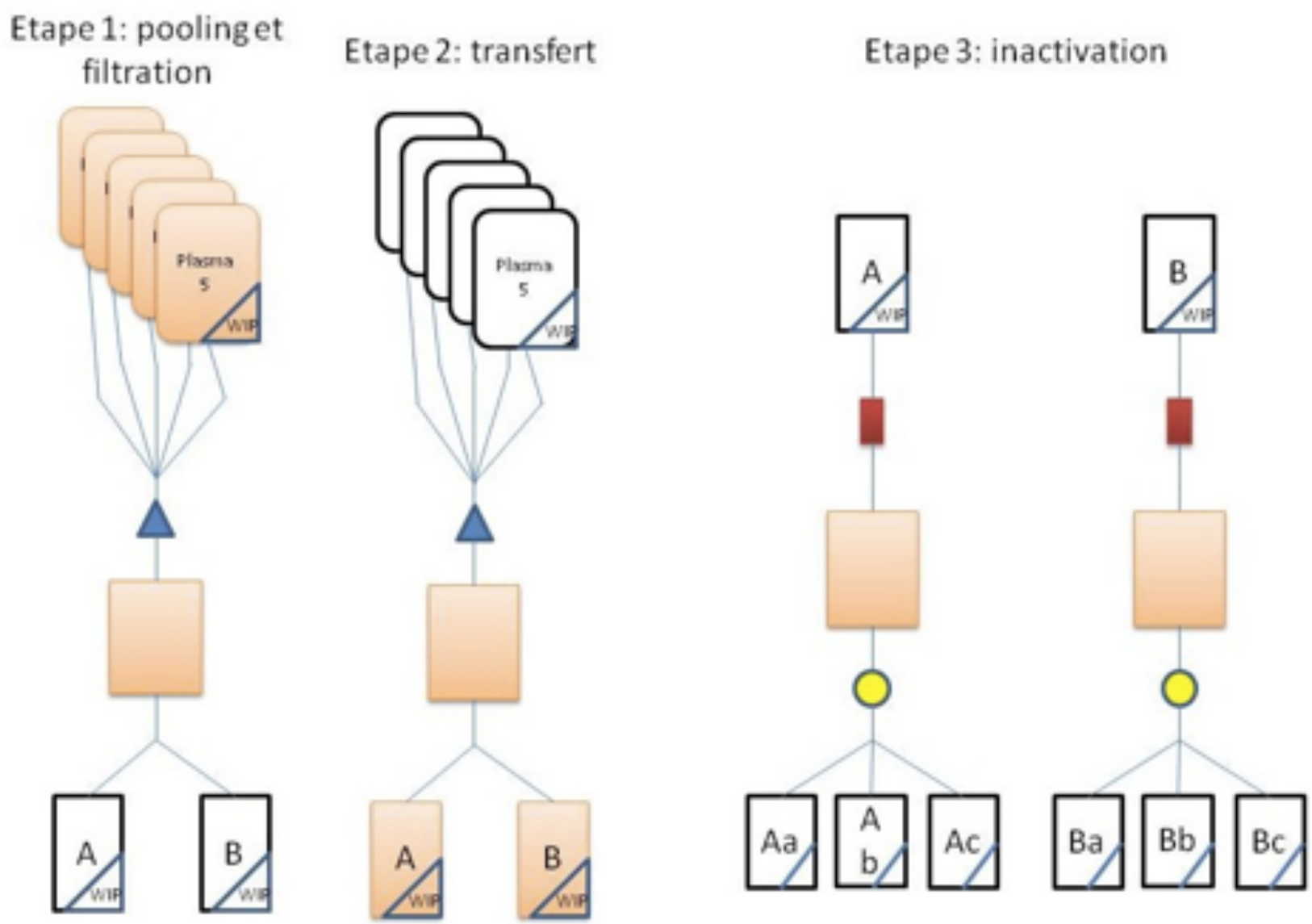
Filtre Pall LPS1
Durée: 5 min
Perte: 7 mL
Coût: 13 CHF/plasma

Filtration de plasmas unitaires

- Chaque plasma est filtré individuellement (-7 mL/plasma), puis 2-6 plasmas sont poolés
- Pertes en ligne de 30 mL

Nombre de plasmas (260 mL)	Volume poolé après filtration (mL)	Kits Intercept | vol. excédentaire (mL)	Vol final (mL) | nombre de plasmas | excédent (mL)
2	506	1 | 0	476 mL | 2 | 76 mL
3	759	1 | 109 mL	620 mL | 3 | 20 mL
4	1012	2 | 0 mL	952 mL | 4 | 152 mL
5	1265	2 | 0 mL	1205 mL | 6 | 5 mL
6	1518	2 | 218 mL	1240 mL | 6 | 40 mL

Filtration / pooling dans un kit intégré



Kit intégré

- Pas de kit commercial
- Développement en cours avec des partenaires industriels (Macopharma, Pall, Griffols)
- Avantage:
    - limitation des connexions stériles
    - Limitation de l’étiquetage intermédiaire
    - minimisation des pertes de filtration (par ex 17 mL pour un pool de 5 plasmas, contre 35 mL pour une filtration unitaire)

Pooling/filtration en une étape

- Pools de 2-6 plasmas (pertes de filtration 17 mL)
- pertes en ligne de 30 mL pendant Intercept

Nombre de plasmas (260 mL)	Volume poolé après filtration (mL)	Kits Intercept | vol. excédentaire (mL)	Vol final (mL) | nombre de plasmas | excédent (mL)
2	503	1 | 0 mL	473 mL | 2 | 73 mL
3	763	1 | 113 mL	620 mL | 3 | 20 mL
4	1023	2 | 0 mL	962 mL | 4 | 162 mL
5	1283	2 | 0 mL	1223 mL | 6 | 23 mL
6	1543	2 | 243 mL	1240 mL | 6 | 40 mL

Point sur le projet

- Un modèle de plan de validation national a été développé et est en cours d'approbation finale par Swissmedic

- La validation initiale du procédé Intercept sera menée à Lausanne et à Zurich d'ici à la fin de l'année (autorisation Swissmedic début 2013)

- Pour Lausanne, l'entrée en routine pourrait intervenir dans la première moitié 2013.

Merci de votre attention