

Étude du rendement et de l'activité des facteurs de coagulation après traitement du plasma par le système Intercept dans trois centres de transfusion européens

J-P Cazenave¹, H Isola¹, M-L Wiesel¹, D Kientz¹, M Laforet¹, T Hervig², P Schlenke³, L Pinkoski⁴, L Corash⁴

1. EFS-Alsace, Strasbourg, France; 2. Blood Bank, Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège;

3. Institute Of Transfusion Medicine & Immunology, University Of Lübeck, Lübeck, Allemagne; 4. Cerus Corporation, Concord, Californie, États-Unis

CERUS

EFS

HELSE BERGEN



Baxter

Généralités

L'INTERCEPT Plasma (I-PFC) est préparé en utilisant un traitement photochimique (TPC) par amotosalen et UVA afin d'inactiver un large spectre d'agents pathogènes dans le plasma destiné à la transfusion. Des essais cliniques de phase 3 ont permis de démontrer la rétention de l'activité des facteurs de coagulation et de la fonction hémostatique dans l'I-PFC utilisé en traitement de soutien chez des patients atteints de coagulopathies congénitales et acquises ou de PTT. Plus de 19,000 unités de plasma tests et témoins ont été préparées par 6 centres de transfusion situés aux États-Unis pour les essais cliniques de phase 3. Environ la moitié de ces unités a été soumise à un TPC (I-PFC) en utilisant un système prototype (Tableau 1, Figure 2). Parmi les unités d'I-PFC, ~275 ont été sélectionnées aléatoirement en vue de l'analyse de l'activité des facteurs de coagulation (Tableau 2, Figure 3).

Un système amélioré de traitement a été développé pour la commercialisation (Tableau 1, Figure 1). Ce système amélioré est capable de traiter jusqu'à 635 ml de plasma et produit jusqu'à trois doses de 200 ml d'INTERCEPT Plasma en un seul traitement.

Tableau 1 : Comparaison des systèmes prototype et amélioré de traitement de l'INTERCEPT Plasma

	Système amélioré	Système prototype
Volume de plasma à traiter	~600 ml	~250 ml
Unités illuminées simultanément	2	1
Élimination de l'amotosalen résiduel par CAD	Circulation, ~20 minutes en moyenne	1 heure sur agitateur de plaquettes
Connexions stériles requises	1	4
Doses de plasma produites	jusqu'à 3 doses	1 dose

Introduction

Figure 1 : INTERCEPT Blood System amélioré pour le plasma

Le plasma recueilli est raccordé par une connexion stérile au système de TPC (1 à 4). L'amotosalen (1) est ajouté par gravité et le plasma est illuminé par des rayons UVA (2). L'amotosalen résiduel et ses photoproduits sont réduits à un faible taux au moyen d'un dispositif d'adsorption (CAD) à circulation (3) durant le transfert vers les poches de stockage (4).

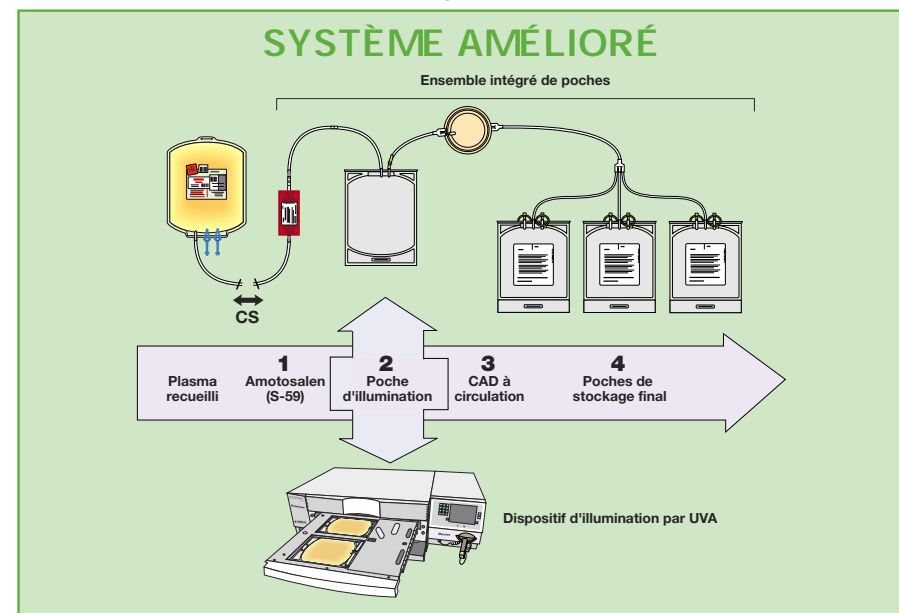
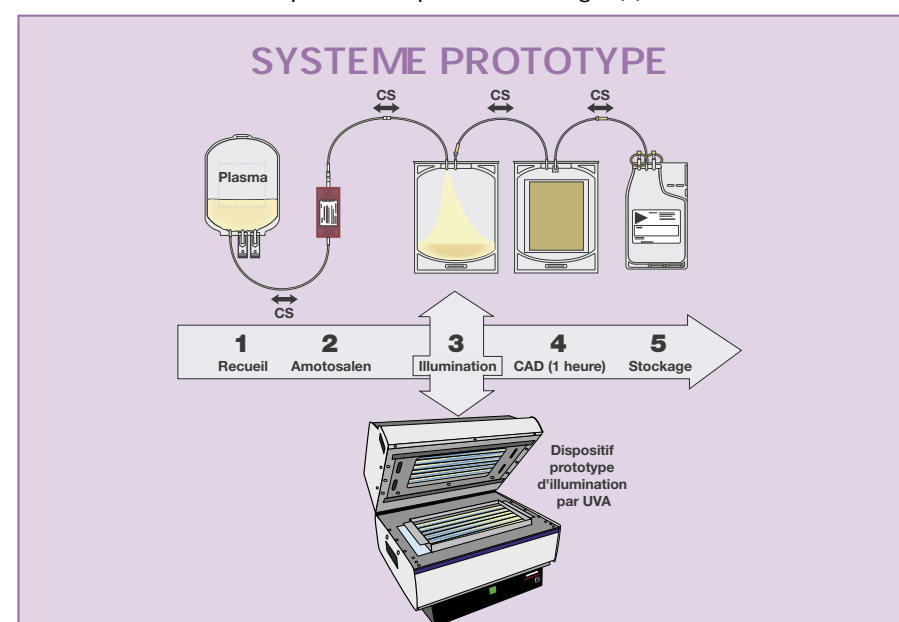


Figure 2 : INTERCEPT Blood System prototype pour le plasma

La poche d'amotosalen (2) est raccordée de manière stérile à la poche de recueil du plasma (1) et à la poche d'illumination (3). Après addition d'amotosalen (2) par gravité, le plasma est illuminé par des rayons UVA (3). L'amotosalen résiduel et ses photoproduits sont réduits à un faible taux par incubation d'une heure sous agitation en utilisant un dispositif d'adsorption fermé à billes mobiles (4). Après l'incubation d'une heure, le plasma traité est transféré dans une poche unique de stockage (5).



Méthodes

Trente unités de plasma d'aphérese (environ 600ml) ont été recueillies dans chacun de trois sites européens: EFS-Alsace (Strasbourg, France), Hôpital universitaire de Haukeland (Bergen, Norvège), et Institut d'immunologie et de médecine transfusionnelle de l'Université de Lübeck (Lübeck, Allemagne). Le plasma a été recueilli au moyen de l'Autopheresis C (Baxter Transfusion Therapies) à Bergen et Lübeck et du Haemonetics MCS+ à Strasbourg. Le plasma a été anticoagulé au CPD à demi-dose à Bergen et au citrate de sodium à Lübeck et Strasbourg. L'INTERCEPT Plasma a été préparé par le personnel de la banque de sang en utilisant le système amélioré de

traitement. Des échantillons destinés aux essais de coagulation ont été recueillis avant et après le TPC. Les échantillons ont été congelés à < -60°C et expédiés sur de la glace sèche à Cerus pour analyse. Le fibrinogène (FI) a été mesuré par la méthode de Clauss. Les facteurs de coagulation ont été dosés au moyen d'essais de coagulation en une étape basés sur le TP ou le TCA. La protéine C (PC), la protéine S (PS), l'antithrombine (AT) et l'alpha-2 antiplasmine (AP) ont été mesurées à l'aide de trousses fournies par Diagnostica Stago. Le FXIII a été mesuré à l'aide d'une trousses fournie par DadeBehring. L'AP a été analysée par Esoterix, Inc.

Résultats

Figure 3 : Activité des facteurs de coagulation de l'I-PFC (Moyenne ± ET)

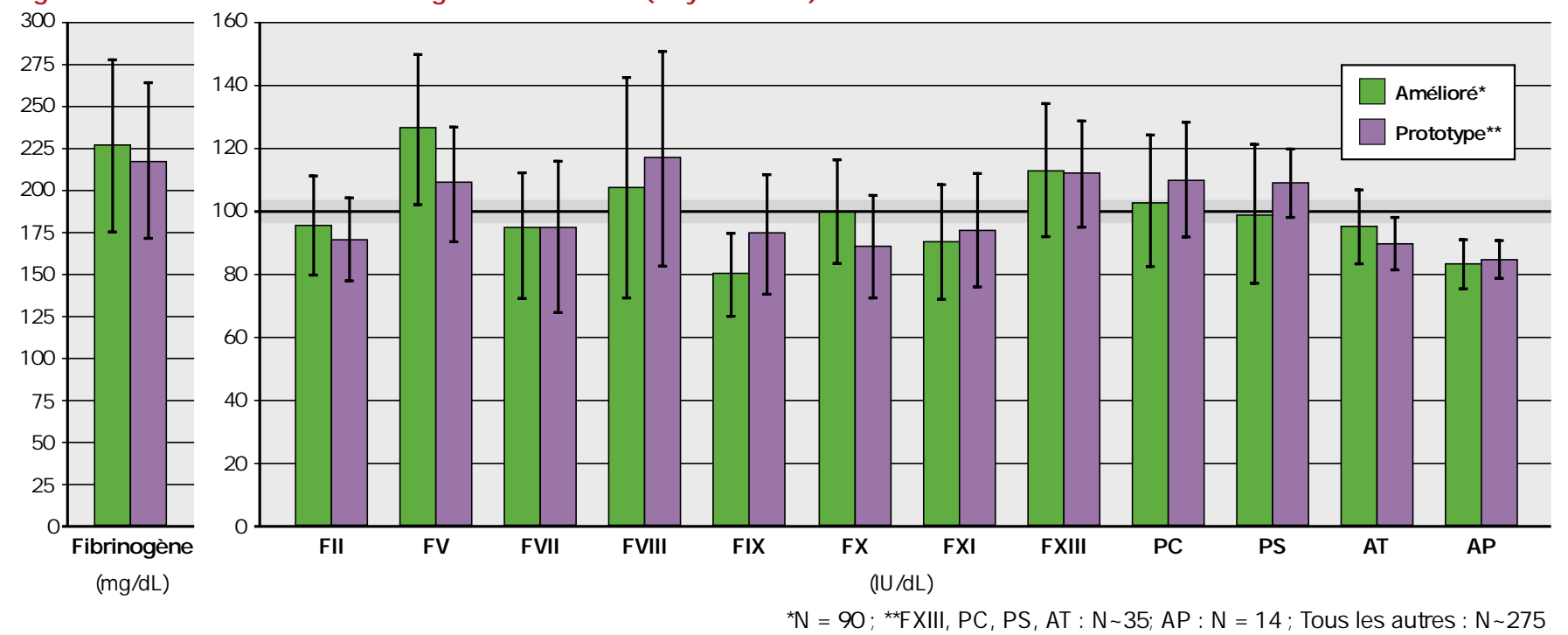


Figure 4 : Pourcentage de rétention de l'activité des facteurs de coagulation (Moyenne ± ET)

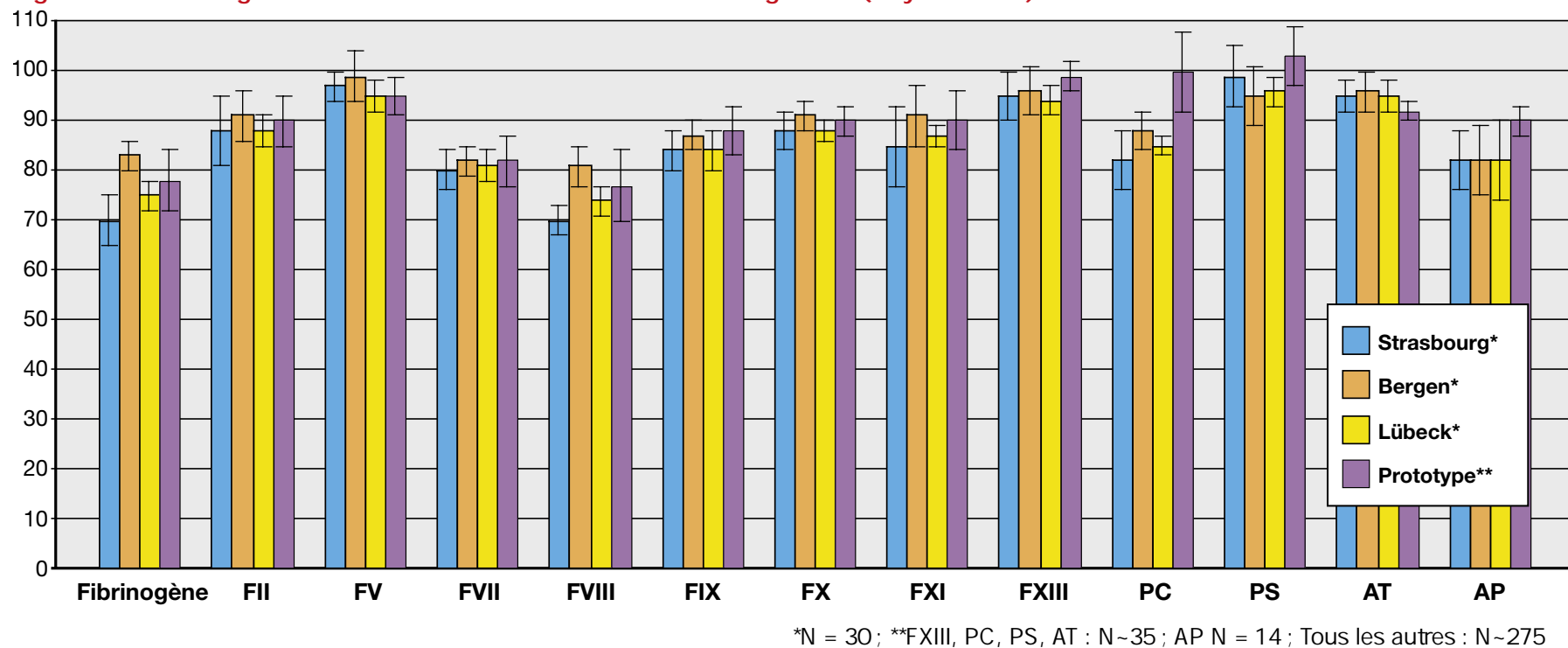


Tableau 2 : Activité* et rendement des facteurs de coagulation de l'I-PFC

	Activité, améliorée		Rendement (%)	
	Initiale	I-PFC	Prototype	Amélioré
FI	300 ±54	228 ±52	78 ±6	76 ±7
FII	100 ±17	95 ±16	90 ±5	89 ±5
FV	135 ±23	126 ±24	95 ±4	97 ±4
FVII	112 ±25	92 ±21	82 ±5	81 ±4
FVIII	142 ±44	107 ±35	77 ±7	75 ±6
FIX	97 ±15	80 ±13	88 ±5	85 ±4
FX	115 ±17	100 ±17	90 ±3	89 ±4
FXI	107 ±20	90 ±18	90 ±6	88 ±7
FXIII	121 ±20	113 ±21	99 ±3	96 ±6
PC	120 ±21	103 ±21	100 ±8	85 ±6
PS	100 ±20	99 ±22	103 ±6	97 ±7
AT	100 ±11	95 ±12	92 ±2	95 ±3
AP	104 ±13	83 ±8	90 ±3	82 ±7

* FI en mg/dl, tous les autres en IU/dl
N = Voir Figure 3

Conclusions

Les essais cliniques montrent que l'INTERCEPT Plasma offre un niveau suffisant d'activité des facteurs de coagulation pour le traitement des coagulopathies congénitales et acquises et l'échange plasmatique thérapeutique dans le PTT.

- L'INTERCEPT Plasma préparé en utilisant le système amélioré de traitement préserve une activité et un rendement des facteurs de coagulation identiques à ceux du plasma préparé pour les essais cliniques en utilisant le système prototype.
- Le système amélioré de traitement permet de produire plusieurs doses d'INTERCEPT Plasma au cours d'un seul processus de traitement.

Ces études ont été financées par Cerus Corporation, Concord, Californie, États-Unis et Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, États-Unis. DAMD17-01-20007, DAMD17-02-20042, DAMD17-03-20039. Le bureau d'acquisition chargé de l'attribution et de l'administration des contrats est l'US Army Medical Research Acquisition Activity, 820 Chandler Street, Fort Detrick, MD 21702-5014. Le contenu du poster ne reflète pas nécessairement la position ni la politique du gouvernement et cette attribution n'implique aucune approbation officielle.

Présenté au XXII Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS)
Saint-Malo, France • 27 - 28 juin, 2005