



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

Dr Isabelle MARECHAL

CHU Hôpitaux de Rouen, Département d'Appui à la Qualité et sécurité des soins, Hémovigilance



# Conflit d'intérêt

- Société OCTAPHARMA (symposiums)



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Histoire du plasma :
  - Rôle durant la guerre 1939-1945 : programme « Blood plasma for Britain »
    - 1940 : Dr Drew développe les techniques de conservation du sang et la séparation du plasma
    - Organise en 5 mois la collecte de 5000 donneurs pour la bataille d'Angleterre
    - plasma « lyophilisé »
    - Ensuite production massive pour l'armée américaine
  - Élément majeur dans la prise en charge des blessés lors du débarquement en Normandie



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Production de plasmas avant et après 2017 :
  - Jusqu'en 2015 :
    - plasmas thérapeutiques majoritaires issus d'aphérèse
    - Plasmas issus de sang total → LFB
  - Depuis 2015 :
    - Plasmas produits par l'EFS
    - Plasmas « médicament » produits par industrie pharmaceutique
- Tous répondent à la charte du donneur (1952)
  - Anonymat
  - Volontariat
  - Bénévolat



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Caractéristiques des plasmas thérapeutiques :

- Déleucocytation : GB <  $10^4$  GB/l
- Plaquettes  $\leq 25 \cdot 10^9$  plaquettes/l
- GR  $\leq 6 \cdot 10^9$  GR/l

- Facteurs de coagulation :

Facteur VIII : au moins 0,7 UI/mL pour le PFC-Se / au moins 0,5 UI/mL pour le PFC-IA, le PFC-SD et le PLYO

pour le PFC-IA : 2 g/l de fibrinogène après décongélation au minimum

- Seul produit apportant facteur V, protéine S, plasminogène et ADAMS 13
- Sécurisation VHE possible

# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

## PFC SÉCURISÉ PAR QUARANTAINE

- Production par EFS
- Prélèvement de 600 ml par aphérèse ou issu de sang total
- Déleucocytation (GB < 10<sup>4</sup> GB/l)
- Congélation dans les 24 heures
- Quarantaine de 60 jours
- Absence de procédé de viro atténuation
- Sortie de quarantaine après vérification des sérologies du donneur
- VHE négatif possible

## PFC VIRO-ATTENUÉ PAR AMOTOSALEN®

- Production par l'EFS
- Issu d'aphérèse
- Fabrication par 3 EFS
- Injection d'Amotosalen qui se lie aux brins d'ADN ou ARN + illumination UVA → destruction cellulaire
- Congélation dans les 8 heures après le prélèvement
- Précaution : allergie psoralènes / néonatalogie (certaines fréquence en luminothérapie)
- VHE négatif possible

# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

## PLASMA LYOPHILISÉ

- Production par CTSA
- Destiné aux OPEX
- Seul plasma se conservant entre +2° et +25°C
- Compatibilité tout groupe ABO

➔ Plan d'afflux massif de victimes

## PLASMA MÉDICAMENT

- Production par laboratoire OCTAPHARMA
- Pool de 1000 donneurs
- Traitement physico chimique (solvant détergent)
- Compatibilité ABO
- Négatif pour VHE, VHA, parvovirus B19

# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

## ■ Plasma Médicament :

- PFC viro atténué par solvant détergent (tri n-butyl phosphate et Triton X100) couplé à de l'huile de ricin et une chromatographie.
- 1er février 2015 :
  - Changement de statut → médicament dérivé du sang : *plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel*
  - Arrêt de production par l'EFS le 31/01/2015
  - Possibilité de demande d'importation du produit si nécessaire, avec conservation, décongélation et délivrance par l'EFS, sous double responsabilité Hémovigilance / Pharmacovigilance

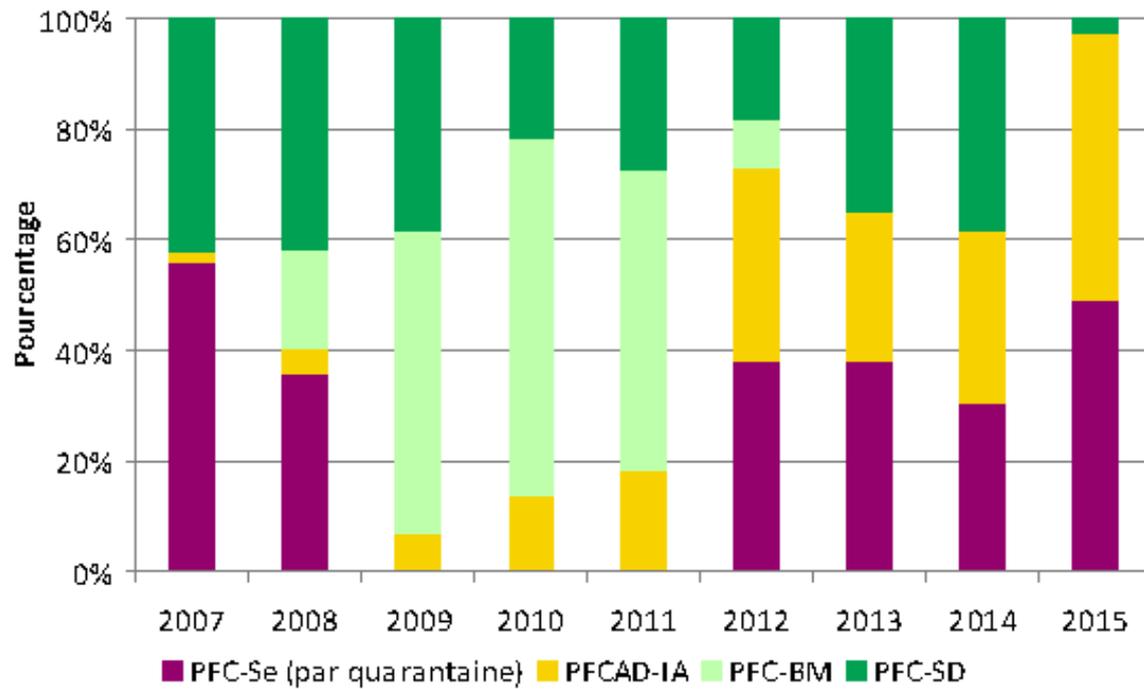
# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

## ■ Plasma Médicament :

- Février 2016 : AMM pour Octaplas LG®
- Juillet 2016 : avis de la commission de transparence
- Septembre 2016 : autorisation pour les collectivités
- Décembre 2016 : *décret 2016-1706 plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel*

Arrêt de la conservation et délivrance par l'EFS → transfert vers les PUI  
(pharmacie à usage intérieur)

Figure 8 : Evolution de la répartition des plasmas thérapeutiques cédés, 2007-2015



Source : CRH-ST et EFS



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- **Indications médicales de la transfusion de plasma :**  
Recommandations de la HAS de 2012 relative à la prescription de plasma
  - Apport en facteurs de coagulation lors de déficit complexe
  - « épuration » de certains anticorps (microangiopathies thrombotiques)
  - Hémorragie massive (1CGR = 1 PFC)

→ Pas d'indication particulière selon le type de plasma (recommandations HAS de 2012)
  
- **Quel type de plasma prescrire?**
  - L'EFS choisit le plus souvent le type de plasma selon sa production, son stock...
  - SAUF Indication particulière pour indication VHE négatif



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Indication VHE négatif :

- Recommandation à la délivrance de plasma VHE négatif : note de l'EFS de 2014
- Considérant le risque accru d'hépatite E chronique chez les patients greffés, l'utilisation du plasma VHE Free est à privilégier dans les situations suivantes :

Echanges plasmatiques chez les patients greffés d'organe.

Greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques et déficits immunitaires congénitaux.

Patients souffrant d'hépatopathies chroniques (risque de décompensation hépatique après infection par le VHE).

# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- **Allergie** : 2ème risque en transfusion (après allo immunisation et RFNH)

**Tableau 10 : Diagnostic des EIR d'imputabilité possible, probable ou certaine, enquête terminée, 2015**

| Diagnostic                              | Imputabilité 1 |               | Imputabilité 2 |               | Imputabilité 3 |               | Total       |             |
|---|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|-------------|-------------|
|   | N              | %             | N              | %             | N              | %             | N           | % col       |
| Allo-immunisation isolée                | 99             | 4,15%         | 796            | 33,38%        | 1490           | 62,47%        | 2385        | 38,03%      |
| Réaction fébrile non hémolytique (RFNH) | 1074           | 64,35%        | 573            | 34,33%        | 22             | 1,32%         | 1669        | 26,61%      |
| Allergie                                | 358            | 36,09%        | 498            | 50,20%        | 136            | 13,71%        | 992         | 15,82%      |
| Incompatibilité immunologique           | 88             | 28,03%        | 157            | 50,00%        | 69             | 21,97%        | 314         | 5,01%       |
| Oedème pulmonaire de surcharge          | 88             | 29,24%        | 151            | 50,17%        | 62             | 20,60%        | 301         | 4,80%       |
| Réaction hypertensive                   | 50             | 29,59%        | 65             | 38,46%        | 54             | 31,95%        | 169         | 2,69%       |
| Diagnostic non précisé                  | 73             | 82,02%        | 13             | 14,61%        | 3              | 3,37%         | 89          | 1,42%       |
| Diagnostic non listé                    | 72             | 86,75%        | 6              | 7,23%         | 5              | 6,02%         | 83          | 1,32%       |
| Réaction hypotensive                    | 57             | 77,03%        | 15             | 20,27%        | 2              | 2,70%         | 74          | 1,18%       |
| Inefficacité transfusionnelle           | 19             | 39,58%        | 14             | 29,17%        | 15             | 31,25%        | 48          | 0,77%       |
| Infection bactérienne                   | 23             | 82,14%        | 3              | 10,71%        | 2              | 7,14%         | 28          | 0,45%       |
| Dyspnée non liée à un oedème pulmonaire | 19             | 79,17%        | 5              | 20,83%        | 0              | 0,00%         | 24          | 0,38%       |
| Hémosiderose                            | 0              | 0,00%         | 6              | 25,00%        | 18             | 75,00%        | 24          | 0,38%       |
| Hémolyse autre                          | 11             | 52,38%        | 9              | 42,86%        | 1              | 4,76%         | 21          | 0,33%       |
| Oedème pulmonaire lésionnel             | 14             | 70,00%        | 5              | 25,00%        | 1              | 5,00%         | 20          | 0,32%       |
| Hémolyse drépanocytaire                 | 1              | 7,69%         | 8              | 61,54%        | 4              | 30,77%        | 13          | 0,21%       |
| Infection virale                        | 3              | 50,00%        | 1              | 16,67%        | 2              | 33,33%        | 6           | 0,10%       |
| Infection autre                         | 4              | 100%          | 0              | 0,00%         | 0              | 0,00%         | 4           | 0,06%       |
| Accidents métaboliques                  | 2              | 100%          | 0              | 0,00%         | 0              | 0,00%         | 2           | 0,03%       |
| Purpura                                 | 2              | 100%          | 0              | 0,00%         | 0              | 0,00%         | 2           | 0,03%       |
| CIVD                                    | 1              | 100%          | 0              | 0,00%         | 0              | 0,00%         | 1           | 0,02%       |
| Crise comitiale                         | 1              | 100%          | 0              | 0,00%         | 0              | 0,00%         | 1           | 0,02%       |
| Crise tétanique                         | 0              | 0,00%         | 1              | 100%          | 0              | 0,00%         | 1           | 0,02%       |
| <b>Total</b>                            | <b>2059</b>    | <b>32,83%</b> | <b>2326</b>    | <b>37,09%</b> | <b>1886</b>    | <b>30,07%</b> | <b>6271</b> | <b>100%</b> |



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

**Allergie** : Recommandations de la HAS de 2012 :

- « Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent être observées lors de la transfusion de plasma, comme on en observe avec l'ensemble des PSL. »
- 3 mécanismes différents :
  - la présence chez le receveur d'anticorps qui vont réagir avec un allergène contenu dans le PSL ;
  - la présence dans le PSL d'anticorps ou de lymphocytes provenant d'un donneur sensibilisé, qui vont déclencher une réaction chez le receveur
  - la présence dans le PSL de substances accumulées au cours de sa conservation, susceptibles de déclencher une réaction chez le receveur.



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

## Allergie : Recommandations de la HAS de 2012

- les réactions allergiques graves aux plasmas sont rares
- toute réaction d'hypersensibilité immédiate grave survenant en cours de transfusion de plasma, comme pour tous les PSL, doit faire l'objet d'explorations allergologiques immédiates (dosages d'histamine et de tryptase) afin de contribuer à l'identification du mécanisme de la réaction et d'explorations allergologiques à distance (4 à 6 semaines).
- **Aucune étude comparative, aucune donnée épidémiologique n'est venue à ce jour apporter des arguments objectifs pour ou contre l'une des préparations de plasma thérapeutique en termes de sécurité transfusionnelle.**



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Règles de compatibilité :
  - Présence des anticorps anti A et/ou anti B → compatibilité ABO obligatoire
- Un patient peut-il s'immuniser dans le système ABO lors d'une transfusion de plasma?
- À propos d'un cas clinique : Juillet 2011 prise en charge d'un patient pour prise en charge d'une microangiopathie thrombotique
  - Pas d'antécédent particulier, pas d'allergie connue
  - Bilan biologique : taux d'ADAMS 13 effondré et présence d'anticorps anti ADAMS 13
  - Diagnostic de PPT confirmé
  - Traitement par corticoïdes + échanges plasmatiques quotidiens à 60 ml/kg/ jour
- Amélioration initiale puis aggravation : introduction du Rituximab et passages à 2 échanges par jour



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Patient de groupe O : compatible avec tout groupe ABO
- 30 échanges = 750 PFC SD de groupes O, B et AB pour un seul échange
- 31ème échange : transfusion de plasma A
  - Apparition d'un œdème laryngé et hypotension
  - EIR de grade 2
  - Bilan allergie (histamine, tryptase) : négatif
- Reprise des échanges plasmatiques dès le lendemain
- 37ème échange : transfusion de plasma AB
  - Érythème important



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Réaction de type allergique inexpliquée : biologie en discordance avec les symptômes notamment sur le 1er EIR
- 1ère réaction : plasma A = réaction violente
- 2ème réaction : plasma AB = réaction plus faible
- Recherche d'anticorps anti A immuns :
  - Recherche positive : 1 /512 (technique en test direct à l'antiglobuline sans inhibition avec seuil de significativité > ou = à 256)
- Patient interrogé : aucun antécédent immunisant
- Notion d'infection bactérienne concomittente : recherche des biologistes, l'anticorps anti A ne peut pas être dû à un contact bactérien
- Questionnement vers le CNRGS : peut-on s'immuniser contre du plasma non iso groupe?

## Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma

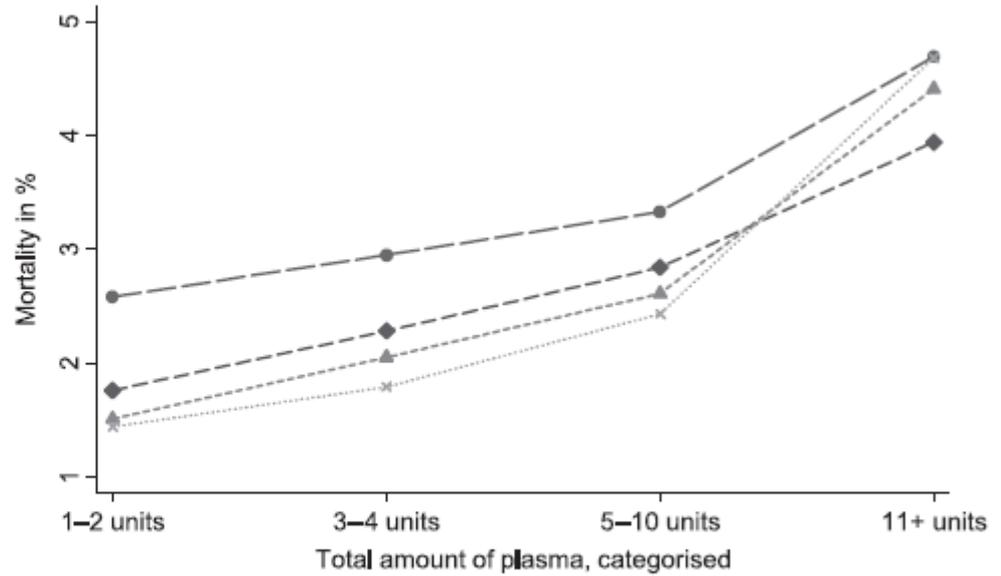
A. Shanwell,<sup>1</sup> T. M.-L. Andersson,<sup>2</sup> K. Rostgaard,<sup>3</sup> G. Edgren,<sup>2</sup> H. Hjalgrim,<sup>3</sup> R. Norda,<sup>4</sup> M. Melbye,<sup>3</sup> O. Nyrén<sup>2</sup> & M. Reilly<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Transfusion Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*

<sup>2</sup>*Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

<sup>3</sup>*Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark*

<sup>4</sup>*Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden*



**Fig. 2** Fourteen-day mortality of plasma transfusion recipients, stratified by time since first transfusion and number of plasma units received up until that time.

—●— 1-2 days of follow up    -◆- 3-5 days  
 -▲- 6-9 days                    -x- 10-14 days

**Table 2** Estimates of relative risk of mortality after transfusion with non-identical plasma from Poisson regression analysis

| Risk factor                             | Whole cohort              |          | Group O                  |          | Group A or B             |          |
|---|---------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|
|   | RR <sup>ab</sup> (95% CI) | <i>P</i> | RR <sup>a</sup> (95% CI) | <i>P</i> | RR <sup>a</sup> (95% CI) | <i>P</i> |
| Any exposure to non-identical plasma    | 1.06 (0.997, 1.13)        | 0.06     | 1.16 (1.05, 1.28)        | 0.004    | 1.04 (0.95, 1.14)        | 0.39     |
| Number of units of non-identical plasma |                           |          |                          |          |                          |          |
| 0 (ref)                                 | 1.0                       |          | 1.0                      |          | 1.0                      |          |
| 1                                       | 1.07 (0.95, 1.20)         | 0.25     | 1.15 (0.97, 1.36)        | 0.12     | 1.06 (0.91, 1.24)        | 0.46     |
| 2                                       | 1.05 (0.96, 1.14)         | 0.30     | 1.13 (1.00, 1.28)        | 0.05     | 1.04 (0.91, 1.18)        | 0.56     |
| 3–4                                     | 1.02 (0.91, 1.14)         | 0.74     | 1.13 (0.97, 1.32)        | 0.11     | 0.97 (0.81, 1.16)        | 0.72     |
| 5+                                      | 1.15 (1.02, 1.29)         | 0.02     | 1.26 (1.08, 1.47)        | 0.004    | 1.12 (0.91, 1.39)        | 0.29     |

<sup>a</sup>RR, relative risk adjusted for age, sex, year of transfusion, hospital, indication for transfusion, and total number of plasma and RBC units.

Patients receiving only identical units are the reference group. 95% CI, 95% confidence interval.

<sup>b</sup>Adjusted for blood group (A, B and O).

**Table 3** Relative risk of death in group O recipients after transfusion with A, B and AB plasma

| Risk factor  | AB plasma |                   |          | A or B plasma |                   |          |
|--|-----------|-------------------|----------|---------------|-------------------|----------|
|  | <i>n</i>  | RR (95% CI)       | <i>P</i> | <i>n</i>      | RR (95% CI)       | <i>P</i> |
| Ever exposed to compatible non-identical plasma of the type(s) specified | 481       | 1.20 (1.07, 1.33) | 0.001    | 868           | 1.06 (0.96, 1.18) | 0.26     |
| Number of units  |           |                   |          |               |                   |          |
| 0 (ref)  | 2512      | 1.0               |          | 2125          | 1.0               |          |
| 1  | 124       | 1.22 (1.01, 1.46) | 0.04     | 111           | 0.94 (0.76, 1.15) | 0.52     |
| 2  | 196       | 1.13 (0.97, 1.31) | 0.12     | 322           | 1.07 (0.93, 1.23) | 0.32     |
| 3–4  | 105       | 1.47 (1.20, 1.80) | 0.0002   | 188           | 1.04 (0.88, 1.23) | 0.64     |
| 5+   | 56        | 1.02 (0.77, 1.35) | 0.89     | 247           | 1.17 (0.99, 1.38) | 0.07     |

*n*, number of deaths; RR, relative risk adjusted for age, sex, year of transfusion, hospital, indication for transfusion, and total number of RBC and plasma units. 95% CI, 95% confidence interval.

# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Donc : immunisation d'un patient du groupe O ayant développé des anticorps anti A immuns sur des transfusions de plasmas non isogroupes ABO
- Recommandations relatives à la transfusion de plasma de 2012

La règle est de transfuser des plasmas isogroupe ABO. Cette règle est habituellement respectée dans la mesure où, à la différence des CGR, d'autres critères de choix ne viennent pas compliquer la sélection du produit (notamment en matière de phénotypes complémentaires).

Des données récentes confirment cette règle : dans une étude de cohorte de grande ampleur de 86 .082 patients, la transfusion de plasma compatible mais non isogroupe est apparue comme un facteur modeste de risque accru de mortalité.



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs?

- Deux types de PSL sont proposés :
  - Produit sanguin labile
  - Médicament du sang
- Disponibilité :
  - PSL +++++
  - MDS : selon décision de l'établissement

Obligation d'équipement : instruction DGS/PP4/DGOS/PF2/2017/38 du 20 janvier 2017 relative au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel.

Marché public obligatoire : pour les plasmas PSL et pour les plasmas MDS



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs? conclusion

- Garder son calme et du bon sens !!
- Est-il nécessaire dans l'établissement X d'avoir les 2 types de produits?
  - Selon population de patients accueillis
  - Les quantités de plasmas transfusés
- Si oui : quelle part de marché?
  - Urgent / non urgent
  - Tenir compte de la permanence des soins
  - Échanges plasmatiques
- Organisation des circuits : ne pas perdre les prescripteurs dans des circuits complexes ...
- Nécessité de partenariat entre l'EFS et la pharmacie de l'établissement pour les cas d'allergies graves non maîtrisées



# Plasmas en 2017 : quels choix pour les prescripteurs? conclusion

- Pas de critères objectifs de différenciation des plasmas
- Nouveauté pour les prescripteurs : obligation de « choisir » le type de plasma pour leur patient selon la pathologie
  - Plasma EFS versus MDS
  - VHE free
- Nouveauté pour les établissements : marchés publics et négociation de prix des plasmas
  - Travail en collaboration avec les COMEDIMS des établissements
- Études afin d'aider au choix entre PSL / MDS ...

Je vous remercie.

