



Etablissement Français du Sang

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

Le Plasma en 2013

P. CAZAL

TACT 2013 - Montpellier



1. Historique

2. Les différents types de plasma: caractéristiques

3. Le prélèvement par aphérèse

4. Les étapes de préparation et contraintes - contrôles de qualité

5. Les médicaments plasmatiques issus du fractionnement

6. Délivrance du plasma thérapeutique: indications - effets indésirables

7. Les évolutions ?

Historique: évolution des produits et besoins

- **1991: (arrêté du 3/12/1991) → limitation de l'utilisation du PFC aux troubles complexes de la coagulation**
(Coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs, hémorragies aiguës avec déficit global en facteurs, déficits complexes rares)
- **1992: fabrication du PFC viro atténué SD (d'aphérèse) + PFC sécurisé par quarantaine** (issu de ST – quarantaine 4 mois)
- **1998: PFC sécurisé issu d'aphérèse**
- **2002: Norme de déleucocytation du plasma 10^4 GB/l**
- **2008: arrêt du plasma sécurisé – préparation de PVA BM (plasma viro atténué au bleu de méthylène) et de PVA IA**
(plasma viro-atténué à l'amotosalen)

Historique: évolution des produits et besoins

- **2012: arrêt du PVA BM – reprise de la production de PFC sécurisé par quarantaine** (prélevé par aphérèse – quarantaine 2 mois grâce au DGV)

2008: consensus des réanimateurs → l'utilisation de PFC plus précocement et en plus grande quantité dans les hémorragies massives améliore le pronostic des patients (1 PFC/ 1 CGR) → révision des posologies pour les hémorragies massives

Consommation en 2011 (national):

2 500 000 Concentrés de GR (+ 24% depuis 2000)

300 000 concentré plaquettaires

380 000 unités de plasma thérapeutique (+ 46% depuis 2000)

Les différents produits

(cf caractéristiques des PSL - JO 20/10/2010)

Le plasma thérapeutique:

plasma issu d'aphérèse – déleucocyté ($< 10^4$ GB/l) – présenté en poches de 200ml (au moins) à 600 ml - 3 produits actuellement disponibles:

Plasma Frais Congelé Sécurisé par quarantaine: PFC Se

Plasma viro-atténué par solvant détergent: PFC SD

Plasma Frais Congelé traité par amotosalen: PFC IA

Le plasma pour fractionnement:

Plasma issu de sang total ou d'aphérèse – 150 ml min –
déleucocytation $< 10^6$ GB/l

Prélèvement : aphérèse

Prélèvement au moyen d'un séparateur de cellules -

Circulation extra corporelle

Anticoagulant ACD-A

- Aphérèse plasmatique (Plasmaphérèse): prélèvement d'un volume < 16% du volume sanguin du donneur (max 750 ml) → en moyenne 3 poches UT
- Aphérèse cellulaire (Cytaphérèse): volume < 13% du VST du donneur (max 650 ml) → 1 à 2 poches de plasma UT

Critères spécifiques de sélection du donneur:

Homme ou femme nullipare ou avec dépistage d'anticorps anti-HLA négatif

Qualité des veines (durée du prélèvement 40 à 60 mn)

Contre indications spécifiques / sécurité du donneur

Déleucocytation 'in process' sur séparateurs Fenwall

Déleucocytation par filtration secondaire sur les autres séparateurs (Haemonetics, Gambro)

Préparation du plasma thérapeutique

PFC Se:

- **Conditionnement en poches de 200 ml minimum (3)**
- **Congélation à -25°C dans les 24 heures suivant le prélèvement**
- **Quarantaine de 60 jours minimum**
- **Validation après contrôle sur un nouveau prélèvement au moins 60 jours après**

PVA SD:

- **Volume > 600ml—200 ml** (JO du 25/02/2013)
- **Congélation dans les 6 heures qui suivent le prélèvement (→ congélation déportée sur les sites de prélèvement si éloignés du plateau de préparation)**
- **Expédition de PVA matière première à Bordeaux**
- **Décongélation et poolage par lot de 100 plasmaphérèses de même GS ABO**
- **Traitement physico-chimique:** solvant TnBP (Tri n-butyl phosphate et détergent (Triton X100) - action sur l'enveloppe lipidique des virus et bactéries - puis élimination des agents chimiques par chromatographie
- **Conditionnement en poches de 200 ml**

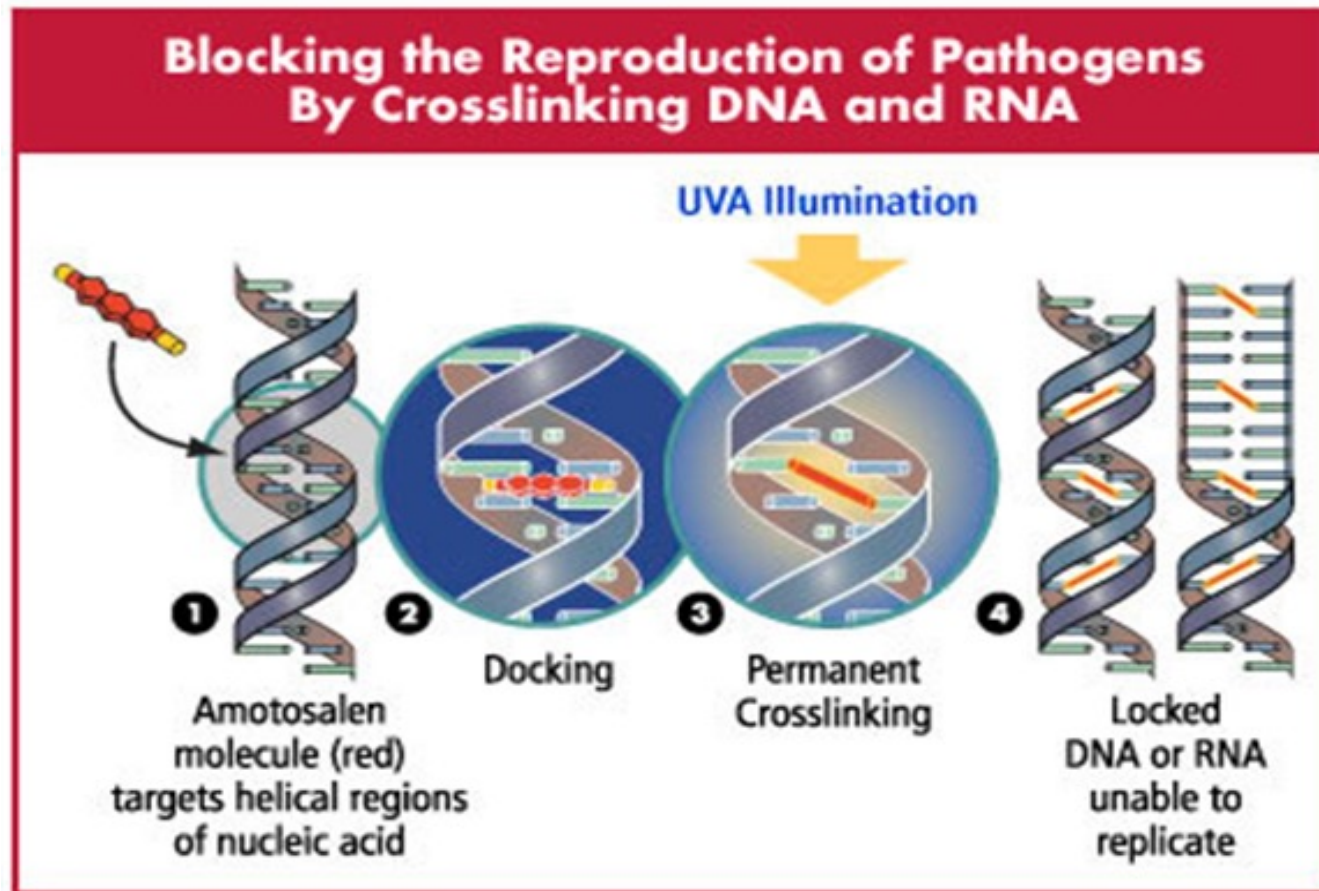
PFC - IA:

dans les 8 heures qui suivent la fin du prélèvement, dans les services de préparation, volume natif nécessaire 660 à 680 ml

- **Transfert dans poche contenant l'amotosalen**
- **Illumination par UVA**
- **Filtration pour éliminer l'amotosalen et répartition en 3 poches**



PFC-IA



Contrôles de qualité

Contrôle non systématique, sur un échantillonnage (1% des produits) (labo CQ)

- **Contrôle de la teneur en principe actif:**

Dosage du facteur VIII : facteur labile de coagulation $> 0,7 \text{ UI / ml}$ – permet de s'assurer que tous les facteurs de coagulation ont été préservés

- **Contrôle de l'élimination:**

des **éléments cellulaires:** GB $< 10^4/l$

GR $< 6 \times 10^9/l$

plaquettes $< 25 \times 10^9/l$

De l'amotosalen $< 2\mu\text{M}$ pour le PFC-IA

Contrôle visuel systématique à la délivrance: 'il se présente après décongélation comme un liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse'

Plasma pour fractionnement

- **Issu de sang total ou d'aphérèse**
- **Si congelé (-30°C) dans les 24h après le prélèvement → plasma pour fractionnement catégorie 1** destiné à l'extraction de protéines labiles de coagulation.
- **Si congelé entre 24 et 72 h après le prélèvement → plasma pour fractionnement catégorie 2** destiné seulement à la production de protéines non labiles (Immunoglobulines et albumine).
- **Expédié au LFB**

- **Plasma 'standard'**
- **Plasma spécifique → permet la fabrication d'immunoglobulines spécifiques**
spécificité 'anti-tétanique': concentration minimale en anticorps antitétaniques = 8 UI/mL
spécificité 'anti-HBs': concentration minimale en anticorps anti-HBs = 8 UI/mL
Spécificité « anti-D »

Les dérivés du plasma (fractionnement)

Fractions coagulantes: facteur VIII et IX (traitement de l'hémophilie)

Fibrinogène

PPSB (surdosage en anticoagulants anti-vitamine K)

Biomatériaux (colles biologiques) → chirurgie dentaire, chirurgie plastique

Immunoglobulines:

polyvalentes → déficits immunitaires congénitaux ou acquis

→ maladies auto-immunes

Spécifiques → prévention de maladies infectieuses (Tétanos, hépatite B)

→ prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né

→ prévention de l'immunisation Rh

Albumine → réanimation, grands brûlés

Délivrance: les indications

Plasma congelé = seul produit capable d'apporter tous les facteurs de coagulation

Indiqué dans les troubles complexes de coagulation

- Coagulopathies de consommation (CIVD)
- Hémorragies massives / exsanguino-transfusion du nouveau-né
- Déficit en facteur de coagulation pour lequel il n'existe pas de fraction purifiée (ex facteur V) si geste chirurgical
- Échanges plasmatiques

Les effets indésirables

TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury)

= **Syndrome de détresse respiratoire aigüe post transfusionnel**

Pendant ou dans les 6 heures après la transfusion

Dyspnée – insuffisance respiratoire brutales – Radio: œdème pulmonaire (OAP)

Mortalité 5 à 10%

Mécanisme: activation du complément → lésions de la membrane des capillaires sanguins du poumon → fuite capillaire et inondation des alvéoles

Le plus souvent lié à la présence d'anticorps anti leucocytes (anti-HLA) dans le plasma transfusé – acquis au cours des grossesses → sélection des donneurs hommes ou femmes nullipares ou testées négatives pour le plasma thérapeutique et les concentrés plaquettaires.

Facteurs de risques liés à l'état et à la pathologie du receveur.



Les effets indésirables

REACTIONS ALLERGIQUES

Pendant ou dans les 4 heures après la transfusion

Signes variés: cutanés, respiratoires, digestifs, cardio vasculaires....

Gravité variable : urticaire → choc anaphylactique / œdème de Quincke

Mécanismes:

Anticorps du receveur ↔ allergène du PSL

Anticorps dans le PSL ↔ allergène présent chez le receveur

Pour confirmer le mécanisme allergique: dosages histamine (<30mn) et tryptase (30 mn à 2h et >24h)

Les contre indications

Absolue / tous types de plasma: receveur déficitaire en IgA avec anticorps anti-IgA

PFC-IA:

- **contre indiqué si notion d'antécédent allergique aux psoralènes ou**
- **antécédent de réaction allergique après transfusion de PFC-IA**
- **A éviter chez le nouveau-né sous photothérapie / longueur d'onde < 425nm**

PFC-SD:

si antécédent de réaction allergique après transfusion de PFC-SD: changer de type de plasma ou de lot

PFC Se :

**si antécédent de réaction allergique après transfusion de PFC Se: lié aux protéines plasmatiques et donneur dépendant
→ utiliser du PFC(Se) d'un autre donneur.**

Quelles évolutions?

Préparation de plasma thérapeutique à partir du plasma issu de sang total ?

Pérennité du PFC IA?



Etablissement Français du Sang

MERCI !