

Le plasma **sécurisé** (PFC Se)

La Journée de Médecine Transfusionnelle
Couplée avec la 17^{ème} journée éducationnelle de la
Société Française D'Hémaphèrese

Farhad Heshmati



Historique

L'utilisation du plasma natif (**PFC non traité et non sécurisé par quarantaine**) remonte aux débuts du fractionnement. Plusieurs pays utilisent actuellement quasi exclusivement ou majoritairement ce type de plasma (USA, Australie, Royaume Uni,...)

Durant quelques années, un substitut (**PDC= Plasma Dépourvu de Cryoprécipité**) a été utilisé (1992).

1993: par arrêté, seuls le plasma sécurisé par quarantaine (**PFC Se**) et le plasma SD (**PFC-SD**) sont autorisés.

2009: à l'introduction du plasma BM (**PFC-BM**), le PFC-Se est retiré de la liste des tarifs de cessions des PSL.

2012: réintroduction du PFC-Se après avis du Haut Comité de Santé Publique, à la suite de l'arrêt du PFC-BM,.

2015: passage progressif au PFC-Se de sang total



Contexte



Le plasma sécurisé est produit par l'EFS, établissement public de l'état dont la mission principale est de garantir l'autosuffisance en Produits Sanguins Labiles (CGR, CP, PFC)

Deux types de plasma thérapeutique direct fournis par l'EFS: plasma sécurisé et plasma IA (traité par photototalen et UVA)

L'EFS assure une régulation au niveau national qualitative et quantitative entre les sites régionaux d'un même EFS et entre les ETS pour faire face à toutes les situations de variation des besoins en PFC (stock permanent > 2 semaines de cessions de PFC)

En 2016, 3 111 816 PSL ont été cédés:

2 490 339 CGR

305 154 plaquettes

316 181 plasmas thérapeutiques

Les 316 181 plasmas thérapeutiques représentent environ 90 000 litres. A noter que, 862 408 litres de plasma ont été cédés au LFB par l'EFS. Les plasmas thérapeutiques ne représentent donc que 10% des capacités en plasma.



Caractéristiques du plasma sécurisé

Le plasma sécurisé est issu de sang total à partir d'un donneur qui répond aux critères de sélection clinique et biologique des donneurs de sang (arrêté du 4 avril 2016). Le don de sang en France répond aux critères éthiques : bénévolat, volontariat, anonymat et non profit.

Le plasma est congelé dans des délais compatibles avec le maintien de l'activité biologique des facteurs de coagulation thermolabiles (< 24 heures).

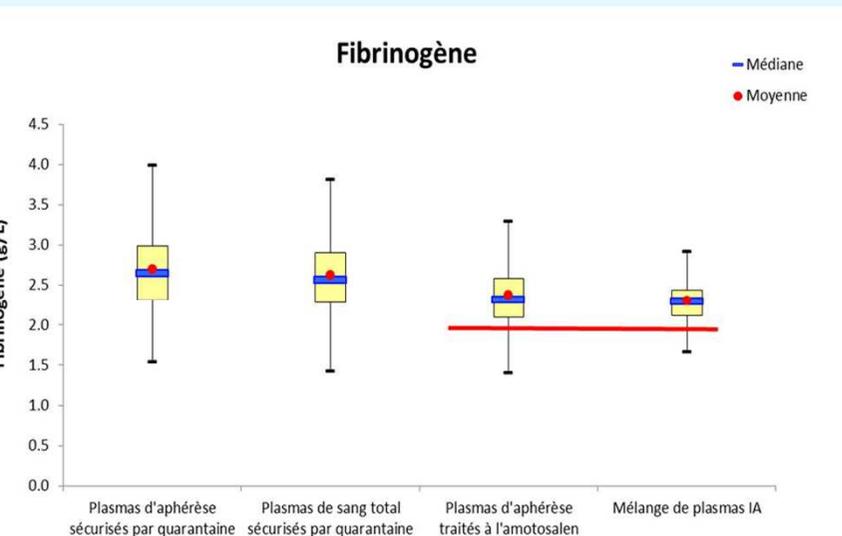
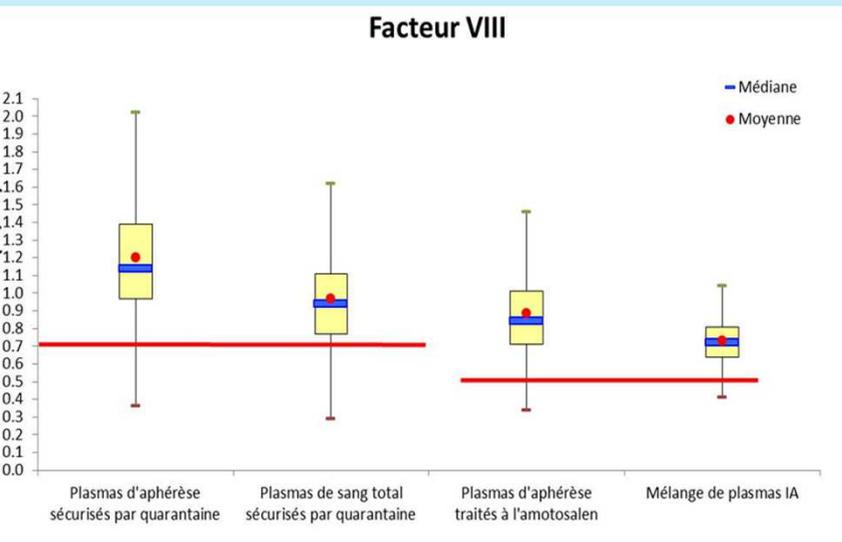
Le plasma est déleucocyté. Pour le plasma à finalité thérapeutique directe, le contenu maximal en leucocytes résiduels est 1.10^4 /L. (normes européenne et USA 1.10^6 /L)

Ce plasma est sécurisé (PFC-Se). La sécurisation du plasma par quarantaine est assurée par la conservation du plasma pendant un minimum de **60 jours**. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique.

Sa libération est subordonnée à l'absence de pathologie constatée lors du nouvel entretien pré-don et à la vérification de la conformité des examens biologiques réglementaires chez le donneur.

Caractéristiques biologiques

Résultats CQ EFS 2016



	unités	PFC-Se*	Norm physiolo
Fibrinogène Moyenne±écart type Limites de référence	g/l	2,8 (2,1-4,1)	2 -
Facteur V Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	1,0 à 1,1 (0,5-1,5)	0,7 -
Facteur VIII Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	0,9 à 1,1 (0,4-2,0)	0,5 -
Facteur XI Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	0,9 à 1 (0,4-1,5)	0,5 -
Protéine C Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	1,1 à 1,2 (0,7-1,7)	0,7 -
Protéine S Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	1,3 à 1,4 (0,6-2,9)	0,7 -
Anti-Thrombine III Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	1,0 (0,8-1,2)	0,8 -
Alfa2anti-plasmine Moyenne±écart type Limites de référence	UI/ml	1,0 (0,8-1,3)	0,8 -
ADAMTS13** Moyenne±écart type	UI/ml	1,1 ± 0,2	0,5

* Dossier d'évaluation de l'ANSM

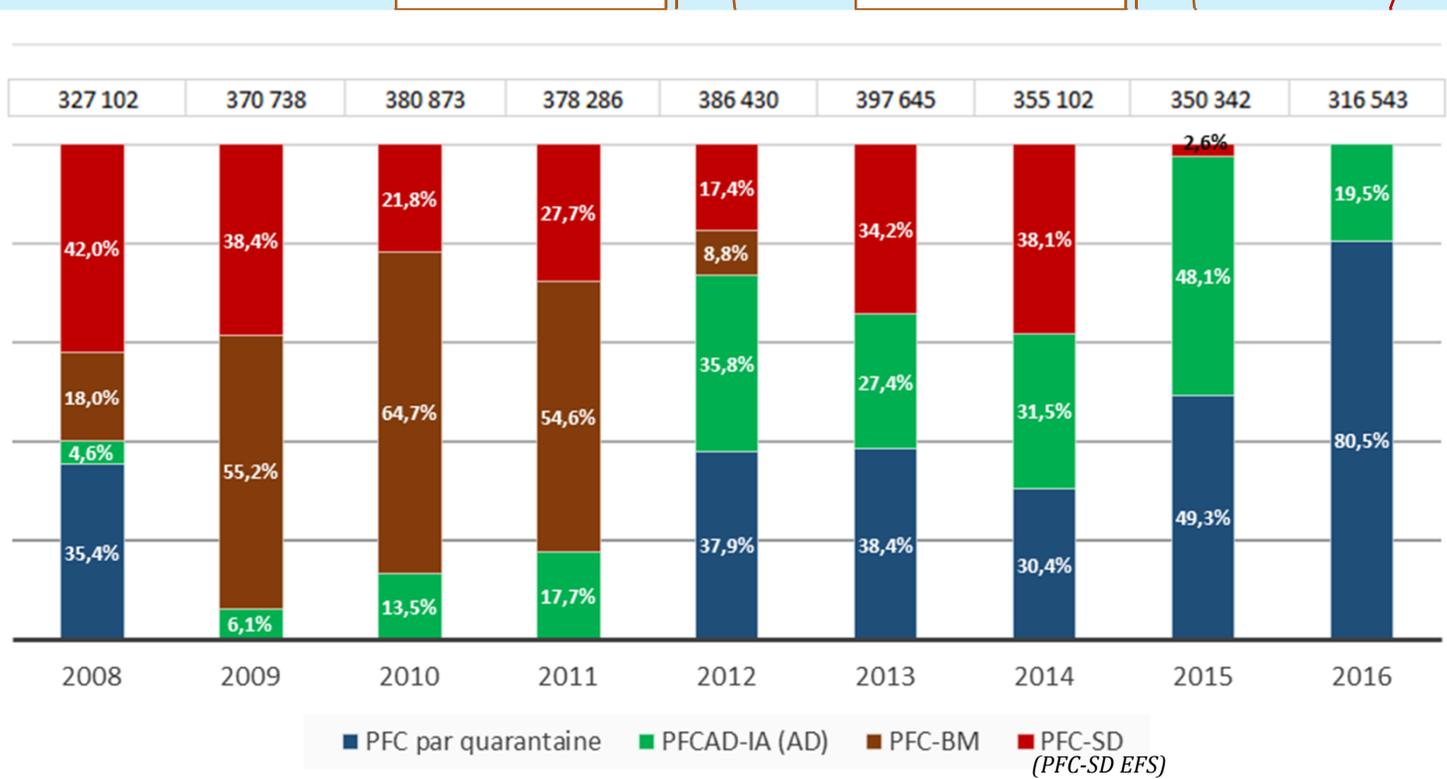
** Hacquard M and al. Vox Sang. 2012 May;102(4):354-61.

Evolution cessions du plasma thérapeutique direct en France

Arrêt
PFC BM

Arrêt
PFC SD

Retour au niveau
de 2007 (316 272
PFC)



Qualification biologique (chaque don*)

Type de qualification	
Hématologie sanguine	<ul style="list-style-type: none">• Traceur d'une anomalie sur une lignée sanguine, taux d'hémoglobine
Immunohématologie du donneur	<ul style="list-style-type: none">• Groupage sanguin ABO et Rhésus D (RH1).• Les autres antigènes du système Rhésus (C, c, E, e) et l'antigène Kell sont systématiquement déterminés sur les deux premiers dons• Recherche des anticorps anti-érythrocytaires (RAI) et des hémolysines ABO (anticorps anti ABO de titre élevé)
Microbiologie infectieuse	<ul style="list-style-type: none">• Anticorps anti-VIH-1 et anticorps anti- VIH-2• Anticorps anti-VHC• Anticorps anti-HBc et antigène HBs• Anticorps anti-HTLV-I/II• Dépistage syphilis, paludisme, et maladie de Chagas *
Diagnostic génomique viral (NGS)	<ul style="list-style-type: none">• VIH / VHB / VHC / VHE**

**Certains de ces examens ne sont faits qu'en France ou ne sont faits qu'à la suite d'un entretien*

***VHE: sur une partie des dons*

Compatibilité et préparation

La compatibilité ABO du plasma:

- Les individus de groupe AB sont des donneurs universels de plasma
- Les personnes AB ne représentent que 4% de la population mais le plasma AB représente sur certains ETS 15% des besoins
- Le respect de la compatibilité Rhésus est inutile.

La préparation

- La décongélation du produit est effectuée au bain marie à $+ 37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Elle doit être effectuée en 30 minutes maximum pour des produits de volume inférieur à 400 mL. Utilisation dans les 6 heures.
- Actuellement, élaboration d'une organisation et d'une procédure sur les sites EFS pour une décongélation plus rapide (10-15').
- Après décongélation, une vérification visuelle doit être effectuée sur chaque unité au moment de la distribution et de la délivrance afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect, du fait notamment des fuites, de l'altération de la couleur ou de la floculation.
- La recongélation est interdite.

Une gestion parfois difficile: exemple à l'AP-HP

Les besoins en produits plasmatiques sont extrêmement variables d'une semaine sur l'autre tant en quantité que dans leur répartition par groupe ABO

	MOY	Médiane	Ecart Type	min	max
Antoine Béclère	12	8	11,4	0	50
Trousseau	8	7	5,8	0	19
Avicenne	52	49	22,1	19	75
Beaujon	22	20	11,1	6	50
Bichat	73	57	51,1	16	205
Cochin	45	36	44,5	5	121
HEGP	152	148	45,5	77	234
Henri Mondor	120	116	40,3	34	212
Kremlin Bicêtre	95	73	70,3	9	290
Lariboisiere	16	14	9,4	4	41
Necker	84	75	35,9	32	193
Paul Brousse	36	28	26,5	0	101
Pitié Salpêtrière	223	211	65,8	118	369
Robert Debre	6	5	4,8	0	22
Saint Antoine	82	75	43,2	20	166
Saint Louis	124	114	75,1	16	309
Tenon	33	26	28,1	5	103
REGIONAL	1 536	1 534	211,9	1 029	2 056

Répartition cessions PFC 2016

A	AB	B	O
33,8%	11,1%	12,0%	41,5%

Répartition phénotype population (France)

A	AB	B	O
44 %	4 %	9 %	43 %

Gestion y compris en urgence:

- mutualisation entre les 25 sites ETS IDF
- Régulation inter ETS

Evénements indésirables Receveur (EIR)

Les œdèmes pulmonaires

- La survenue des TACO (OAP de surcharge) est indépendante du type du produit. En 2015, le taux d'incidence est de 2,6 pour 100 000 plasmas cédés (0,002%)
- Aucun TRALI immunologique déclaré avec le plasma thérapeutique en France depuis 2011 (mesures Anti HLA de sélection donneuses) jusqu'en 2015.

Les infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT)

- Aucun plasma n'a été impliqué dans la survenue d'IBTT en France

Les réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) et allergiques

- En 2015, l'incidence des RFNH d'imputabilité forte est de 1,1 pour 100 000 plasmas cédés (0,001%).

Infections virales

- Aucun cas de contamination par les virus VIH, VHC, VHB et HTLV n'a été rapporté en France avec une transfusion de plasma frais congelé postérieure à l'année 2001.

Réactions de type allergique

(source EFS- avec PFC-SD de l'EFS))

Allergie PFC ≥ Grade 2- Année 2005-2014						
Type	Units	Imput 2-3				
		n	1/100 000	RR	IC	p
C-S/D	1.186.156	43	3,63 (1 /27 548)	1,00	/	/
C-SE	1.043.178	69	6,61 (1/ 15 128)	1,82	1,25-2,67	< 0,05
C-IA	526.905	43	8,16 (1/12 254)	2,25	1,47-3,43	< 0,05
C-BM	750.651	65	8,66 (1/ 11 547)	2,39	1,62-3,51	< 0,05

(source EFS) en 2016

Tableau 19 : Fréquence des allergies (grades 1 à 4, imputabilités 2 et 3, hors CTSA) selon le type de plasma transfusé en 2016

Types 1-4	Nombre d'allergies	Nombre de PSL transfusés	Fréquence pour 100 000 PSL transfusés
C-IA issu d'aphérèse	26	25 637	101,42
C-IA issu de sang total (PFCM-IA)	14	33 047	42,36
C-IA non-précisé	2		
C-Se	187	246 783	75,78
C-ma non-précisé	3		
Total	232	305 467	75,95

Les différences sont significatives

Tableau 20 : Fréquence des allergies (grades 3 et 4, imputabilités 2 et 3, hors CTSA) selon le type de plasma transfusé en 2016

Types 3-4	Nombre d'allergies	Nombre de PSL transfusés	Fréquence pour 100 000 PSL transfusés
C-IA issu d'aphérèse	2	25 637	7,80
C-IA issu de sang total (PFCM-IA)	2	33 047	3,03
C-Se	16	246 783	6,48
Total	20	305 467	6,55

différences non significatives= effectif trop faibles

Royaume Uni (source SHOT)

Comparison of UK FFP reaction rates

2007-2013 (MB and standard), 2009-2013 (SD)

	Denominator (issues of relevant plasma type)	All ATRs		Non-severe reactions		Anaphylactic/severe allergic reactions		S hypy re
		n	Ratio	n	Ratio	n	Ratio	
FFP	2,038,448	227	1 in 8,980	147	1 in 13,867	74	1 in 27,547	5
MB-FFP	109,107	11	1 in 9,919	4	1 in 27,277	3	1 in 36,369	4
SD-FFP	330,806	10	1 in 33,081	5	1 in 66,161	3	1 in 110,269	2
Statistical comparisons	FFP vs MB FFP vs SD SD vs MB	P>0.9 P=0.0002 P=0.02	P>0.9 P=0.005 P>0.9	P>0.9 P=0.2 P>0.9	P=0.0002 P=0.005 P=0.02	P=0.0002 P=0.005 P=0.02	P=0.0002 P=0.005 P=0.02	P=0.0002 P=0.005 P=0.02

Denominators are UK issues data, to estimate the number of units transfused. Single severe febrile reaction to standard FFP not included in analysis

Update of: Joint UKBTS/HPA Professional Advisory Committee/Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Position Statement 2012 <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.aspx?Publication=DL&Section=12&pa>

Extrait : EDQM symposium 22-23 septembre 2015

Deux types de plasmas à l'EFS

- PFC-Se de sang total et PFC-IA
- Aphérèse pour groupe AB (et à moindre degré B)

Disponibilité du PFC-Se de sang total

- 300 000 PFC transfusé vs 2, 5 millions de sang total prélevés par an
- Mobilisation et mutualisation des stocks inter sites/ ETS

Part majoritaire est représenté par le PFC-Se (~ 90%)

Risque infectieux est extrêmement faible avec quarantaine

- Dernier cas de transmission « virus majeur » en 2001 (VHC)
- Dernier cas déclaré VHE avec plasma transfusé en 2008 (*dernier cas déclaré plasma en France = transfusion 2013 avec PFC-SD EFS*)

Incidents graves d'intolérance clinique sont rares

Bioéquivalence du PFC-Se d'après les recommandations HAS 2012.





MERCI