

Nouveaux plasmas thérapeutiques Nouvelles recommandation

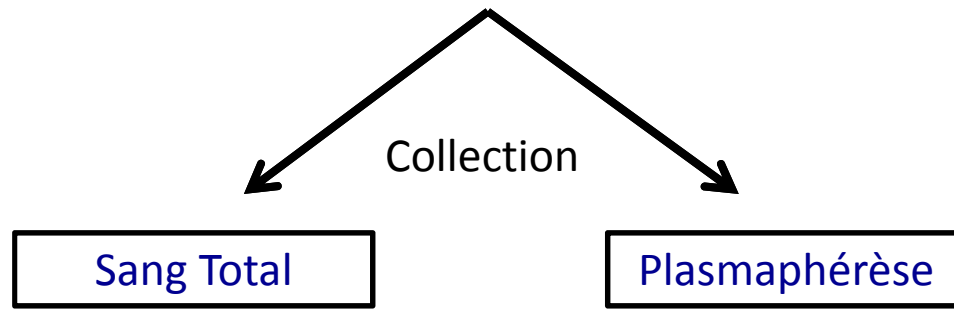
Pr Olivier GARRAUD

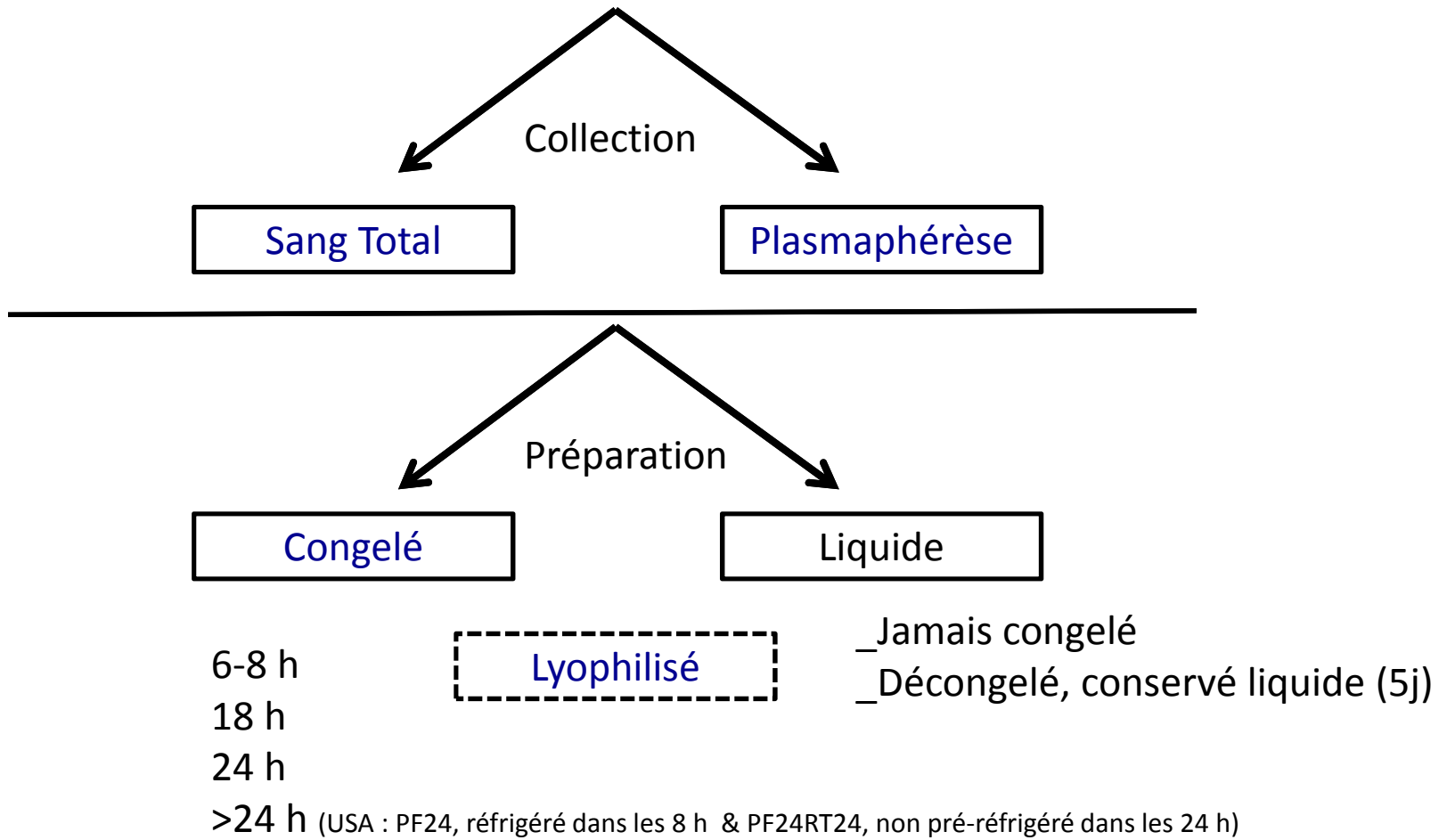
Faculté de Médecine, Université de Lyon,
42023 Saint-Etienne

Institut National de la Transfusion Sanguine, 75015 Paris

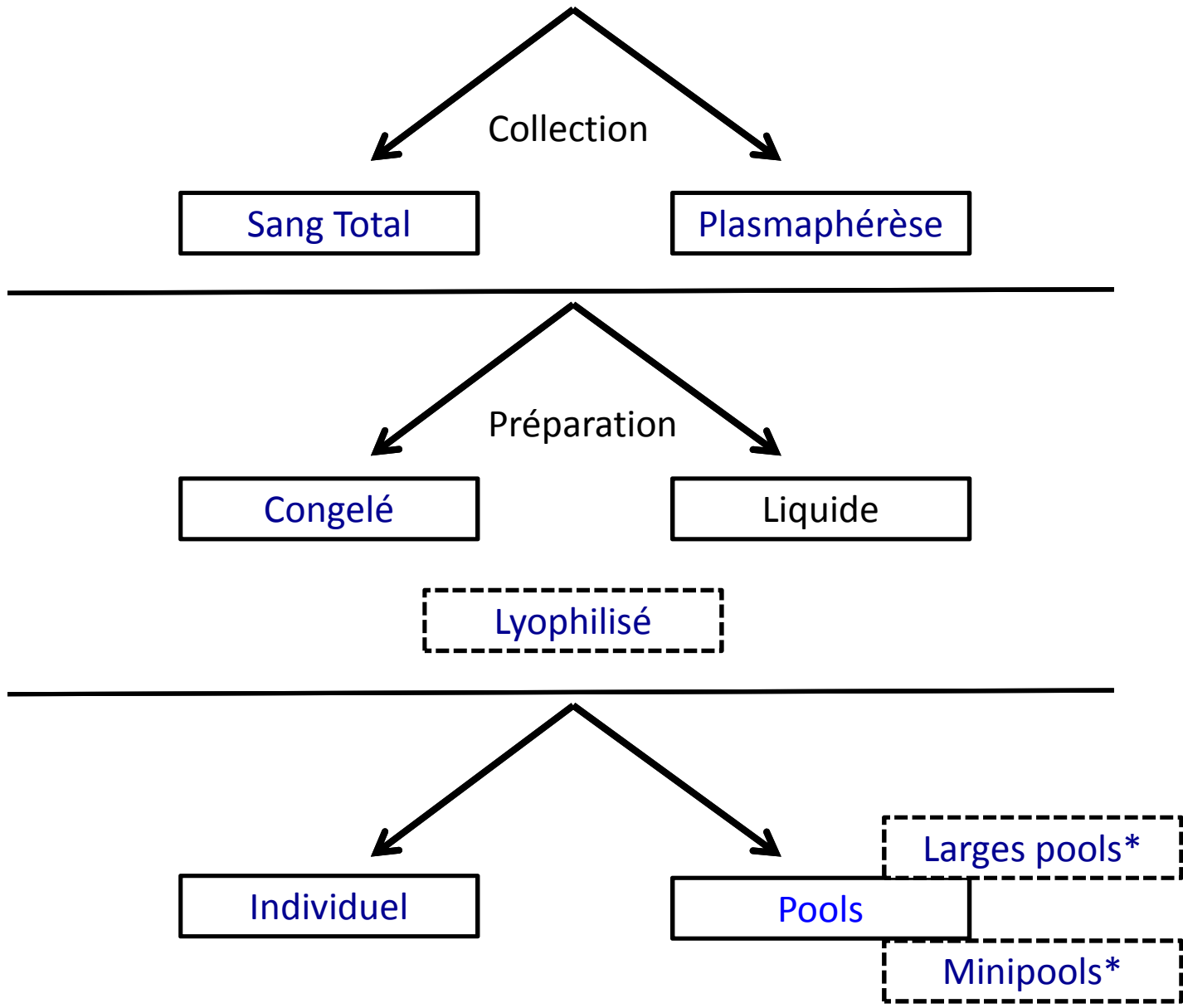


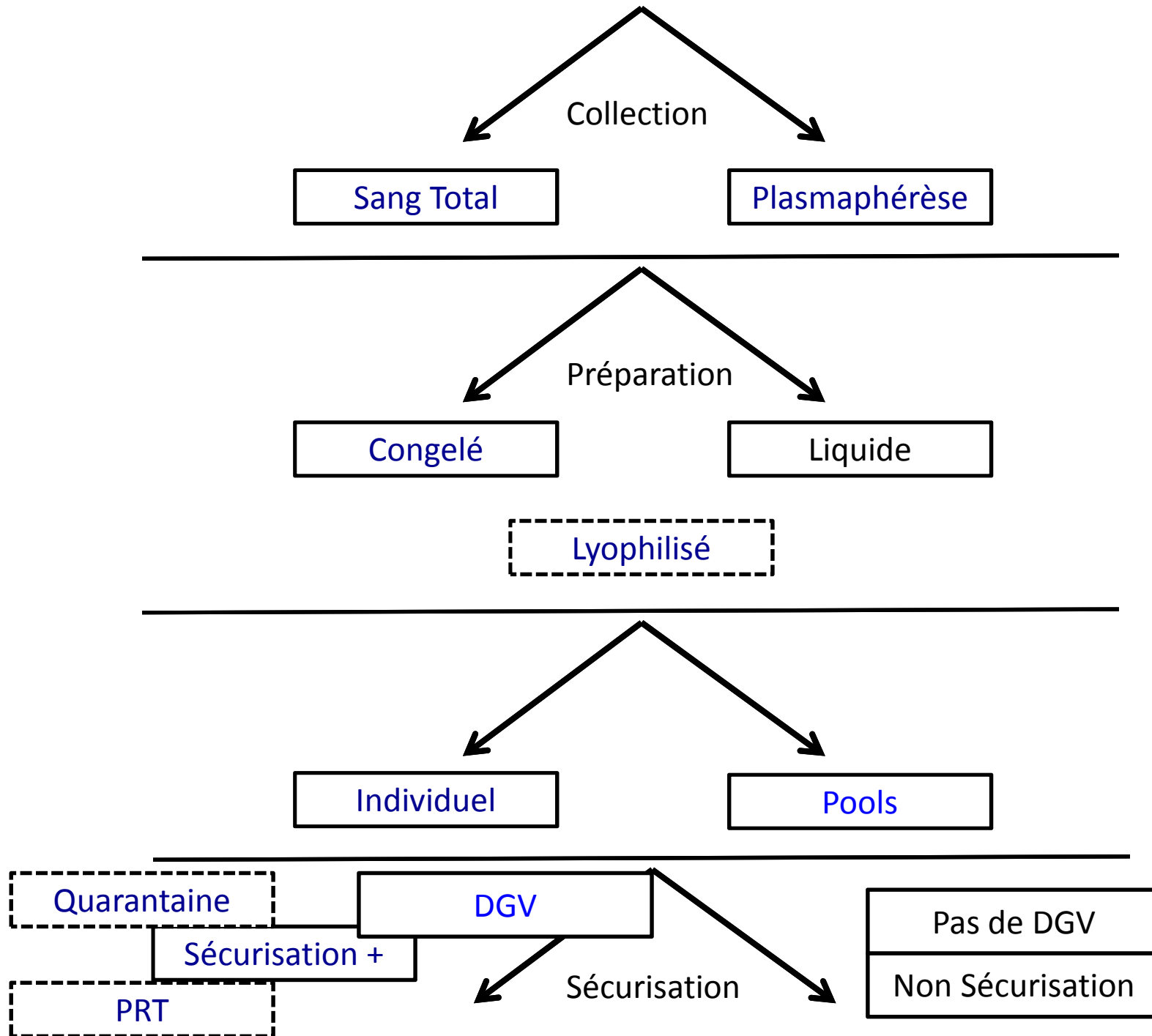
Les types de plasma thérapeutique
existants, en FR, en EU et aux USA

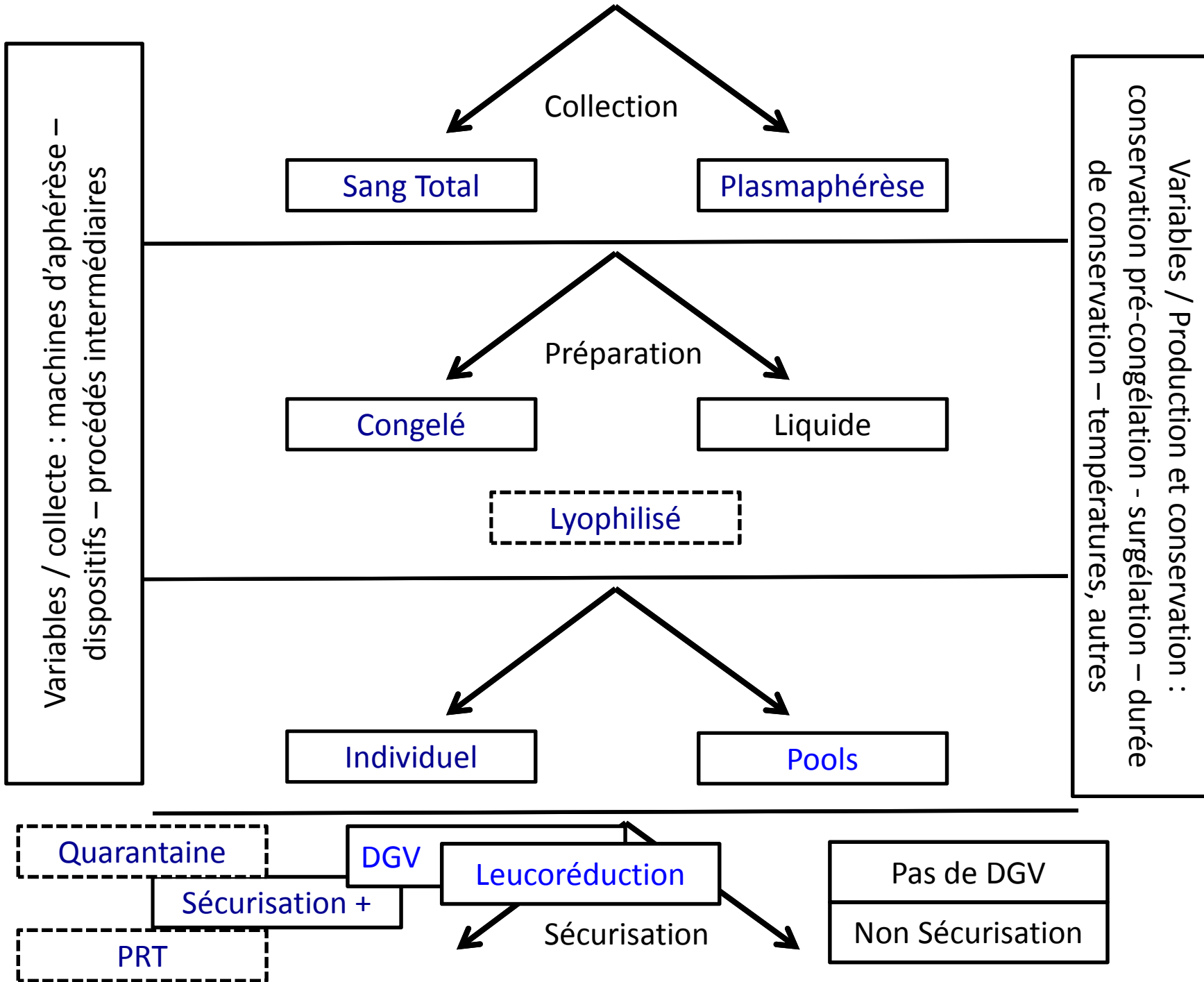


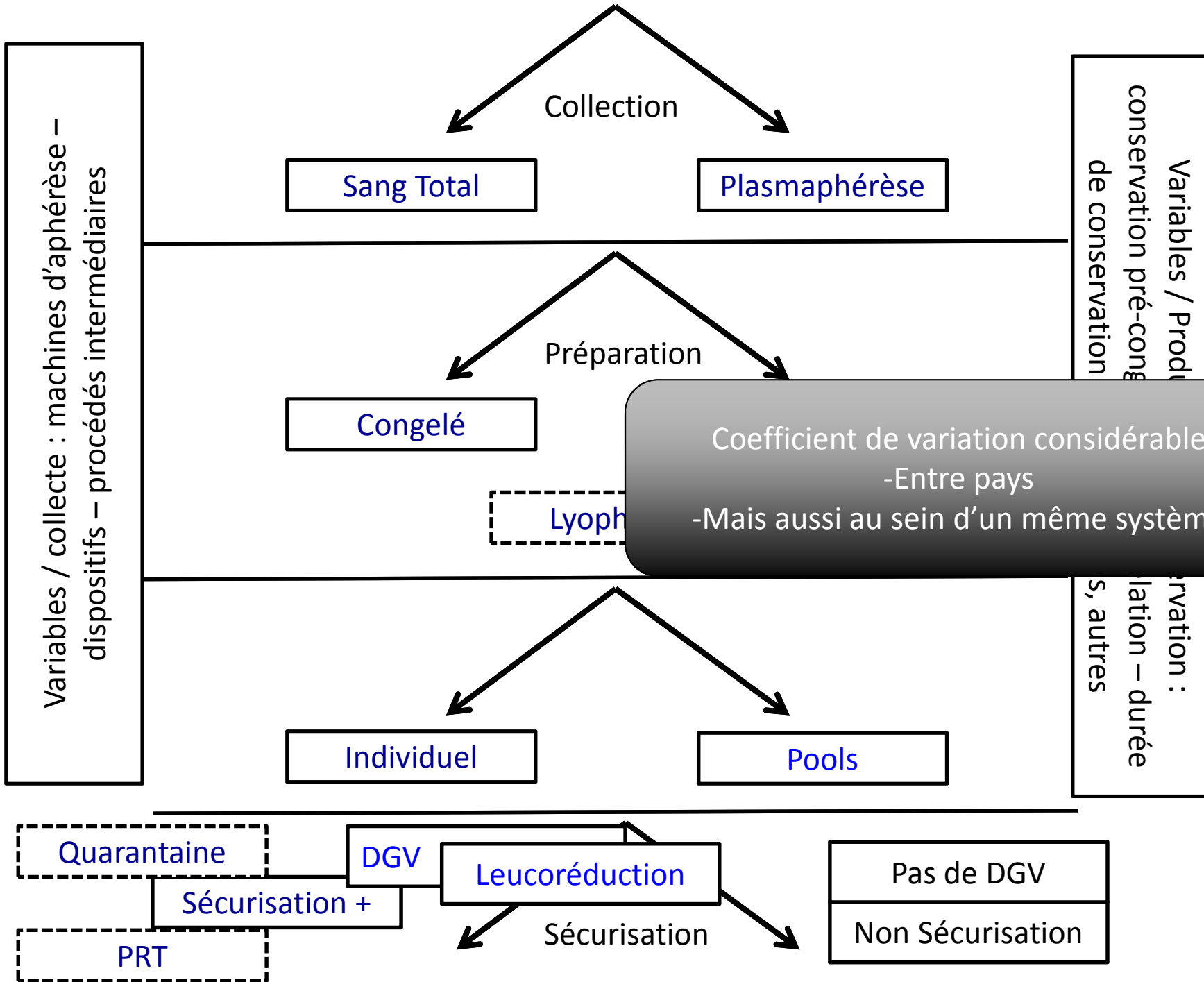


Cryoprécipité









Rappel pour la France

Sang Total

Plasmaphérèse

Déleucocyté ($<10^4/L$)

DGV

>99% Congelé

<1% CTSA : Lyophilisé

100% sécurisé

~10% testé HVE
négatif

Quarantaine

PRT : Amotosalen

Bleu de méthylène

Solvant-Détergent

Riboflavine

Rappel sur l'hémovigilance relative aux
produits plasmatiques en France

of probable and certain AEs declared in 2014 per labile blood component per 100.000 issued components (FFP: compared to 100,000 issued BCs, not to 100,000 issued FFP)

Tableau 9 : Nombre et incidence des EIR déclarés d'imputabilité 2 à 3, selon le type de PSL, 2014

Diagnostic	Nombre d'EIR	Taux de déclaration pour 100 000 PSL cédés			
		Tous PSL	CGR	Plasma	Plaquettes
Allo-immunisation isolée	2 368	76,21	87,21	0,84	75,62
Allergie	602	19,37	5,27	32,89	116,54
Réaction fébrile non hémolytique (RFNH)	595	19,15	19,91	0,84	34,37
Oedème pulmonaire de surcharge	185	5,95	7,11	1,12	2,29
Incompatibilité immunologique	184	5,92	3,64	0	31,10
Réaction hypertensive	161	5,18	6,21	0,28	2,62
Inefficacité transfusionnelle	37	1,19	0,12	0	11,13
Hémosidérose	25	0,80	1,02	0	0
Accidents métaboliques	1	0,03	0,04	0	0
Diagnostic non précisé	20	0,64	0,45	0	2,95
Réaction hypotensive	18	0,58	0,57	0	1,31
Diagnostic non listé	11	0,35	0,41	0	0,33
Oedème pulmonaire lésionnel	9	0,29	0,20	0,56	0,65
Hémolyse autre	8	0,26	0,29	0	0,33
Dyspnée non liée à un œdème pulmonaire	6	0,19	0,12	0	0,98
Infection virale	6	0,19	0,04	0	1,64
Hémolyse drépanocytaire	5	0,16	0,20	0	0
Infection bactérienne	5	0,16	0,12	0	0,65
Total	4246	136,65	132,96	36,54	282,52

Tableau 27 : Chronologie des infections virales par VHE transmises par transfusion déclarées d'imputabilité 2 à 3, 2006-2014

Année de survenue	Année de déclaration	Gravité (grade)	Imputabilité	PSL en cause	Nombre de FEIR
2006	2006	2	3	CGR	1
2009	2012	2	2	PFC	1
2011	2011	2	3	MCP-SC	
2011	2012	2	3	<u>PFC-SD</u>	
2011	2013	1	3	<u>PFC-SD</u>	
2012	2012	2	3	CGR	
2012	2012	1	2	CPA-SC	
2012	2012	1	3	<u>PFC-IA</u>	
2012	2012	2	3	<u>PFC-SD</u>	
2012	2013	1	3	<u>PFC-IA</u>	
2013	2013	2	3	CGR	
2013	2013	2	3	MCP	
2013	2013	1	3	<u>PFC-SD</u>	
2013	2013	2	2	<u>PFC-SD</u>	
2013	2014	2	3	CGR	
2014	2014	1	3	CGR	
2014	2014	1	2	CPA	
2014	2014	2	2	CPA	

2011

2012

2013

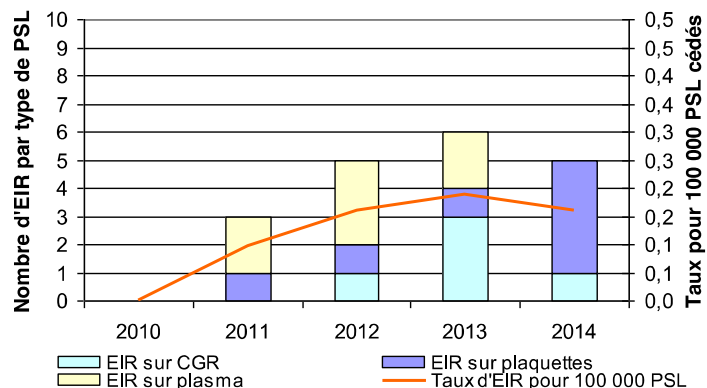
2014

En 4 ans, 7 séroconversions HVE pour le PFC, dont 5 avec le PFC-SD et 2 avec le SD-IA (pas en 2014)

* hors champ de sélection pour le présent rapport

Les taux d'incidence des infections virales à VHE sont stables depuis 2013, à environ 0,2 infections virales à VHE pour 100 000 PSL. (Figure 31)

Figure 31 : Evolution des infections virales à VHE déclarées d'imputabilité 2 à 3, 2010-2014



Rapport d'Hémovigilance ANSM, 2015 (publication 2015)

La mise en place par l'EFS du dépistage génomique viral systématique du VHE dans les mélanges de plasma destinés à la préparation du plasma viro-atténué par solvant-détergent (PFC-SD) et sur certains lots de PFC-SD en cours d'utilisation avait permis en 2013 d'identifier rétrospectivement quelques cas d'infections post-transfusionnelles par le VHE.

Cette pratique a permis en 2014 d'écarter les contaminations par le PFC-SD.

A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France

V. Bost,¹ H. Odent-Malaure,¹ P. Chavarin,¹ H. Benamara,¹ P. Fabrigli¹ & O. Garraud^{1,2}

¹*Etablissement Français du Sang-Auvergne – Loire, Saint-Etienne, France*

²*Faculty of Medicine, University of Lyon, Saint-Etienne, France*

Results Table 2. Pairwise comparisons and their associated p-values using FDR control methods

Comparison	p-value
Quarantine plasma vs. Solvent detergent plasma	0.0102
Quarantine plasma vs. INTERCEPT plasma	0.0573
Solvent detergent plasma vs. Methylene blue plasma	0.2548
Solvent detergent plasma vs. INTERCEPT plasma	0.2657
Quarantine plasma vs. Methylene blue plasma	0.4043
Methylene blue plasma vs. INTERCEPT plasma	0.7169

Given that statistical significance is defined as a p-value of less than 0.05, there was a significant difference in the proportion of probable or certain allergic reactions between quarantine plasma and solvent detergent plasma (p=0.0102). Borderline statistical significance was demonstrated for the difference in the proportion of probable or certain allergic reactions between quarantine plasma and INTERCEPT plasma (p=0.0573).

Independent evaluation of tolerance of therapeutic plasma inactivated by amotosalen-HCl-UVA (Intercept™) over a 5-year period of extensive delivery

V. Bost,¹ P. Chavarin,¹ F. Boussoulade,¹ P. Fabrigli,¹ C. Chabre,¹ H. Benamara,¹ H. Odent-Malaure,¹ D. Legrand,¹ F. Cognasse^{1,2} & O. Garraud^{2,3}

¹Etablissement Français du Sang Auvergne-Loire, Saint-Etienne, France

²GMAP-EA3064, Université de Lyon, Saint Etienne, France

³Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

Table 2: Comparison of Fresh Frozen Plasma tolerance with two types of plasma in one regional setting of the national blood service in France (period 2001-2013; 51,055 Amotosalen-HCl-UVA inactivated FFP units); the accountability used for recording the hazardous events was 1 and above.

	Severity 2	Severity 3	Severity 4	Total	# Observations	Incidence	Statistical significance
A) Comparison of the same period of time (2009-2013)							
AI-FFP	5	7	0	12	51,055	0.00024	NS
Q-FFP	2	0	0	2	5,875	0.00034	p=0.62

Au total sur 2 études consécutives, pas de différence significative en termes d'EIR pour les 4 types de plasmas ayant été disponibles en France depuis 2000, et en particulier sur les deux restants : Quarantaine et Amotosalen (IA)

Etude d'efficacité des différents produits plasmatiques en France

- MAT (Nantes, Nancy, Paris)
- Greffes de foie (Strasbourg)

Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study.

Toussaint-Hacquard M¹, Coppo P^{2,3,4}, Soudant M⁵, Chevreux L¹, Mathieu-Nafissi S¹, Lecompte T^{1,6}, Gross S¹, Guillemin F⁵, Schneider T⁷.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Plasma exchange (PE) is the first-line therapy of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Several plasma preparations have been available; their equivalence in terms of outcome remains uncertain.

STUDY DESIGN AND METHODS: We performed a retrospective analysis of the cases prospectively reported from 2005 to 2010 to the national registry established by the thrombotic microangiopathies French reference center. We analyzed 108 initial episodes of acquired idiopathic TTP in adults treated with PE, 81 with solvent/detergent (S/D) plasma, and 27 with quarantine fresh-frozen plasma (qFFP). The primary endpoint was the time to platelet (PLT) count recovery.

RESULTS: Time to PLT count recovery was not significantly different with S/D plasma versus qFFP (median, 15 days vs. 19 days, respectively; $p = 0.126$). Complete remission rates, exacerbations, and survival were comparable. By multivariate competitive risk (Fine-Gray) analysis, the only significant association with a shorter time to PLT count recovery was the absence of additional treatment (hazard ratio, 2.06; 95% confidence interval [CI], 1.39-3.05; $p < 0.001$). There was a significant interaction between type of plasma and age, and for patients less than 40 years old, the use of S/D plasma was associated with a shorter time to PLT count recovery versus qFFP (median, 13 [95% CI, 9-16] days vs. 20 [95% CI, 16-64] days, respectively; $p = 0.004$).

CONCLUSION: The outcomes of acquired TTP treated with S/D plasma or qFFP seem similar and therefore both preparations can be used safely for PE in this indication. The faster response of S/D plasma observed in younger patients warrants confirmation in prospective studies.

Comparative effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and conventional plasma for support of liver transplantation.

Cinquandre J¹, Kientz D², Remy E², Huang N³, Corash L³, Cazenave JP⁴.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Liver transplant may require large-volume plasma **transfusion** with increased risk of **transfusion**-transmitted infection (TTI). Pathogen inactivation of plasma with amotosalen-UVA offers the potential to mitigate TTI risk.

STUDY DESIGN AND METHODS: A retrospective cohort design was used to compare the therapeutic efficacy and key safety outcomes for liver transplants supported with quarantine plasma (Q-FFP [reference]) or amotosalen-UVA plasma (IBS plasma [test]). The outcomes evaluated were volume of plasma, the numbers of red **blood** cell (RBC) components, and the total dose of platelets (PLTs) transfused during and 7 days after transplant. The safety outcomes were acute hepatic artery thrombosis (HAT) and mortality.

RESULTS: Transplantation and **transfusion** records for 212 Q-FFP transplants and 215 IBS plasma transplants were reviewed. Not all transplants required plasma; 161 received Q-FFP and 174 received IBS plasma. Among the transplants that required plasma, there were significant differences in median values between cohorts for delay to transplantation ($p=0.002$), model end-stage liver disease score ($p<0.001$), pretransplant hematocrit ($p=0.006$), and graft cold perfusion time ($p=0.033$). The median volumes of plasma transfused were not different for test and reference (2.160 L vs. 1.969 L, $p=0.292$). Transplants in the test cohort required a mean of 3.7% more RBC components ($p=0.767$) and on average a 16.5% increase in total PLT dose ($p=0.518$). No significant differences were observed for the frequency of acute HAT or mortality.

CONCLUSION: In this retrospective study, IBS plasma provided therapeutic support of liver transplant not different from Q-FFP.



« Échange plasmatique : 10 ans de pratique au CHU de Saint-Étienne ; évaluation du plasma inactivé par l'Amotosalen »

Doi : 10.1016/j.trcl.2015.05.260

C. Guinier^a, A. Benamara^b, N. Mailhard^a, E. Alamartine^c, C. Mariet^c, P. Oriol^a, P. Camdessanche^c, D. Legrand^d, F. Cognasse^e, O. Garraud^{f,g}

[Voir les affiliations](#)

PDF	Article	Résumé Mots clés
-----	---------	---------------------

Bienvenue sur EM-consulte, la référence des professionnels de santé.
L'accès au texte intégral de ce chapitre nécessite l'achat du livre ou l'achat du chapitre.

pages	2
Iconographies	0
Vidéos	0
Autres	0

Acheter l'article à 39,9 € 27,0 € S'abonner

Résumé

Objectifs

Ce travail vise à analyser les pratiques locales au niveau du CHU. L'objectif initial de l'étude était de lister les indications, les volumes échangés, les raisons de l'arrêt des procédures et l'évolution immédiate des patients. L'objectif secondaire était de recenser les données liées au type de plasma utilisé.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective entre 2011 et 2014. Soixante-neuf patients ayant bénéficiés d'un EP ont été recensés. Quarante-huit dossiers ont pu être étudiés dans les services de néphrologie médicale, de réanimation néphrologique, d'hémodialyse, de médecine interne et d'hématologie.

Résultats

Exactement 45,83 % des EP ont été réalisés dans un contexte de rejet humoral de greffe de rein. Un pourcentage de 22,92 ont été indiqués dans les micro-angiopathies thrombotiques, alors que seulement 2,08 % des EP ont été réalisés en hématologie dans le cadre de syndrome d'hyperviscosité lié à une pathologie de Waldenström.

Le PFC inactivé par l'Amotosalen seul a représenté la majorité des PFC utilisés, soit 43,75 %.

En permettant une réduction voir une normalisation de la créatinine avec une reprise de la diurèse et une augmentation du taux circulant de plaquettes dans le cadre des MAT ou des vascularites ou encore un maintien et une autonomisation du greffon chez les sujets greffés, 52,08 % des EP ont été des succès.

Conclusion

L'EP est une technique le plus souvent utilisée dans le cadre d'atteintes rénales liées aux rejets humoraux de greffe rénale ainsi que dans les MAT et les vascularites. Le PFC IA a été le type de PFC le plus utilisé en Auvergne-Loire dans cette période, qu'il soit seul (43,75 %) ou en association avec un PFC Q (33,3 %) ou avec un PFC PVA SD (6,25 %).

Le texte complet de cet article est disponible en PDF.

Communication orale
Congrès de la SFTS
Montpellier, Sept. 2015

On observe une légère diminution de la durée totale des échanges et du volume total épuré lorsque le PFC utilisé est du plasma IA vs SD ou CQ, ce qui demande à être confirmé

Rappel sur les indications des produits
plasmatisques en France

Historique des recommandations / Plasma : _Arrêté du 3/12/1991 abrogé le 13/07/2011 ;
_Indications et contraindications des transfusions de PFC de l'ANAES de novembre 1997 ;
_Transfusion de plasma : produits, indications (Afssaps, 2002) ; **Transfusion de plasma : produits, indications, actualisation 2012 (HAS – ANSM, 2012)**

- Indications en chirurgie, traumatologie et obstétrique
 - Hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive et contrôlée → C
 - Choc hémorragique, situations à risque de TM
 - Maintenir un ratio 1:1 à 1:2 → C
 - Débuter précocement puis ajouter CP → C
 - Mettre en place un protocole de transfusion massive → C
 - Maintenir taux de fibrinogène $\sim >1,5-2$ g/L → C
 - Obstétrique : maintenir un taux de fibrinogène > 2 g/L → AP
 - Neurochirurgie et neurotraumatologie : si TP $< 50\%$ ou 60% si pose de PIC (transfusion précoce) → AP
 - Chirurgie cardiovasculaire
 - Si SMV + TP $\leq 40\%$ ou TCA $< 1,8$ et TP normal ou si facteurs coag. $\leq 40\%$ → AP
 - Posologie initiale 15 ml/kg → AP
 - Pas de ratio CGR:PFC défini sauf si AAA → C
 - Monitoring biologique → B

- En médecine
 - Insuffisance hépatocellulaire chronique ou aiguë si saignement ou geste à risque hémorragique → AP
 - CIVD avec TP <35-40% et saignement → B
 - Si déficit en Facteur V, prot S ou plasminogène et saignement → AP
 - Si fractions purifiées stables du facteur de coagulation non disponibles → AP
 - MAT : 40-60 ml/kg → B
 - EP avec colloïdes pour maintenir un taux de fibrinogène > 1 g/L ~10-30 ml/kg → AP
 - Surdosage en AVK : si indisponibilité de CPP ou CPP sans héparine si Antécédent de TIH → B
- Néonatalogie, pédiatrie
 - CIVD et hémorragie grave ; 10-20 ml/kg
 - NN<29SA, détresse vitale et facteurs de coagulation <20% → C
 - Déficit Vit.K si hémorragie sévère (dans l'attente...) → C
 - Exsanguinotransfusion

Les recommandations (consensus au niveau international)

Chocs hémorragiques ; les effondrements des facteurs de la coagulation

Les risques hémorragiques sévères (réversion AVK ; déficits en facteurs non autrement disponibles)

Les échanges plasmatiques pour certaines indications comme les MAT (Albumine non recommandée ou Immunoglobulines souhaitées)

NOUVEAU

Les infections sévères : sepsis ; plasmathérapie (Ebola etc.)

Les principes thérapeutiques dans le
« plasma thérapeutique à usage direct »

**Facteurs de la
coagulation**

Ig/Ac

**Complément,
complexes
immuns**

**Ac
neutralisants**

**Facteurs de
cicatrisation**

Facteurs de la
coagulation

Ig/Ac

Complément,
complexes
immuns

Ac
neutralisants

Facteurs de
cicatrisation



Citrate

Ac anti-HLA

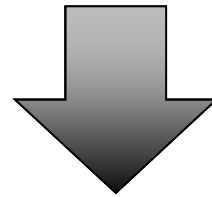
Agents infectieux (viraux)

	Facteurs de la coagul°	Ig Ac	C' IC	Ac neutralisants	Facteurs cicatrisants
Syndromes hémorragiques	+++
MAT, SHU	+++ *	+++	±	.	.
Sepsis	++	++	++	++	++

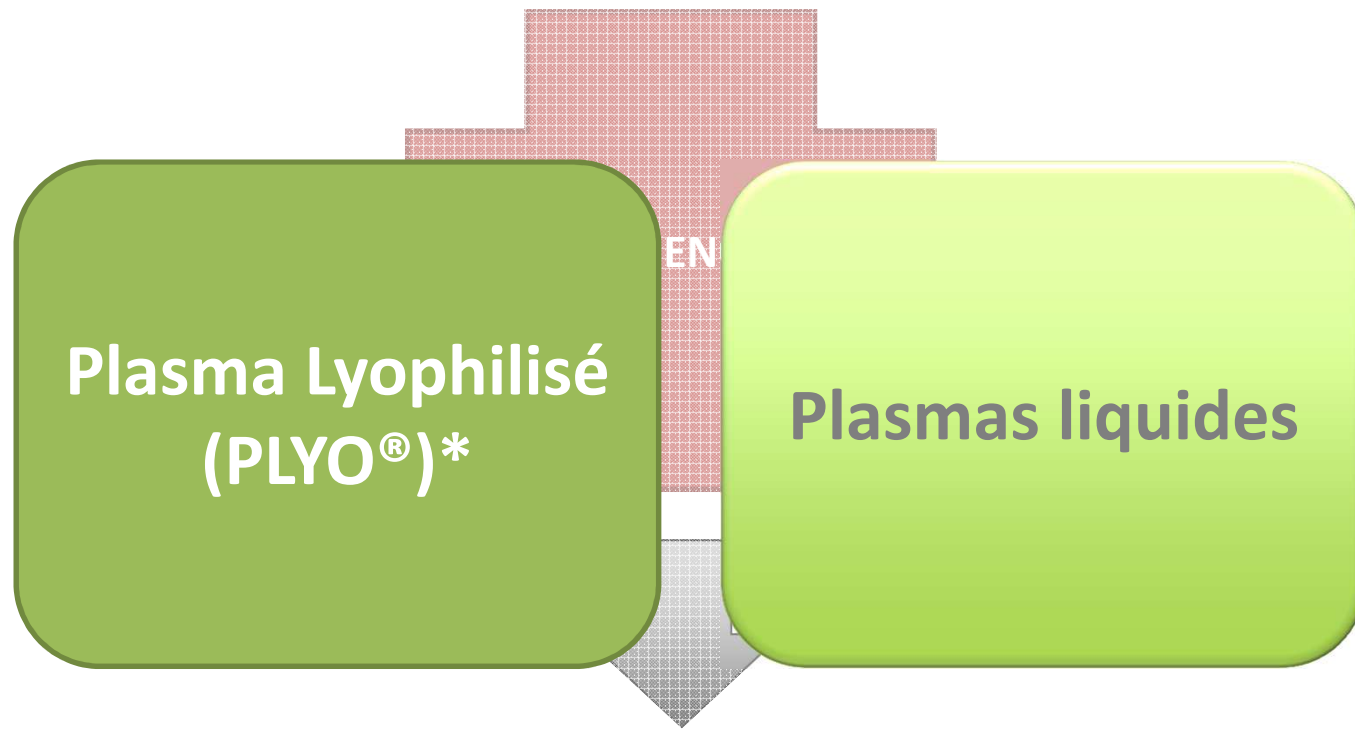
	Facteurs de la coagul°	Ig Ac	C' IC	Ac neutralisants	Facteurs cicatrisants
Syndromes hémorragiques	+++
MAT, SHU	+++ *	+++	±	.	.
Sepsis	++	++	++	++	++

→ Différents types de plasma pour différentes indications ?

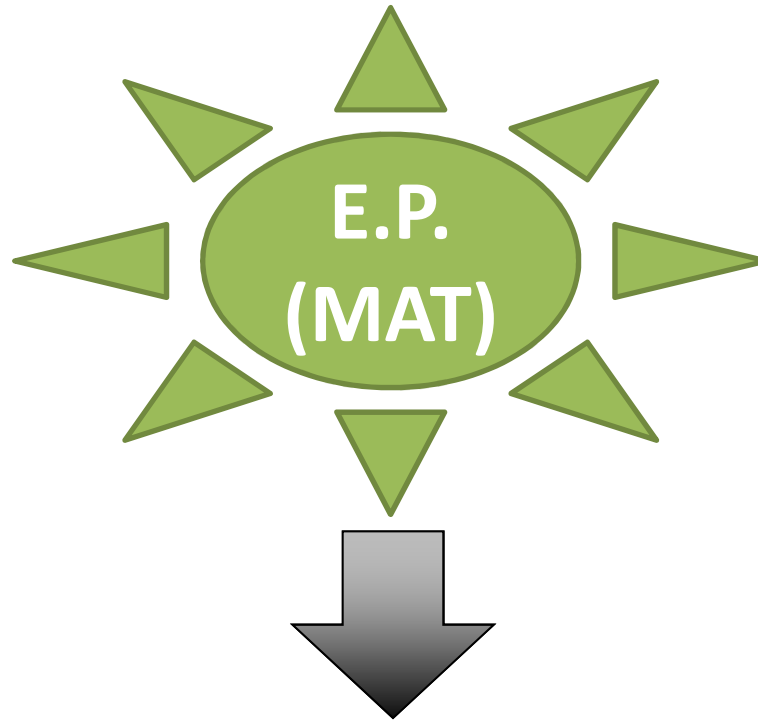
Les attentes vis à vis du « plasma
thérapeutique à usage direct »



- Disponible le plus rapidement possible
- Capable de générer de la thrombine
- Sans contrainte de compatibilité immuno-hématologique



- Forme « galénique » disponible le plus rapidement possible
- Capable de générer de la thrombine
- Sans contrainte de compatibilité immuno-hématologique *

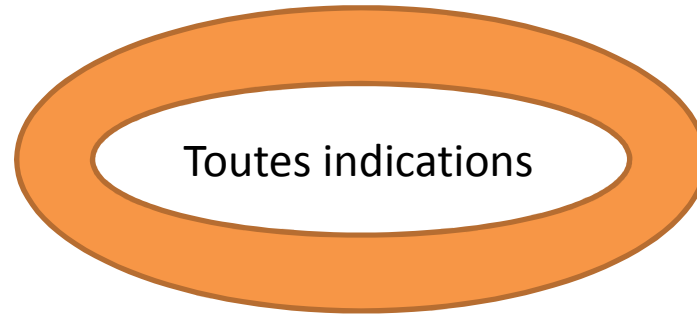


-ADAMTS13 >>>

-HVE- (?)

-Pas de complément activé (SHU)

Quels corrélats biologiques ou biocliniques ?



Toutes indications

-Critères pertinents et adaptés de qualité

-Composition

-Qualité du processus

-Tests biologiques pertinents

-Indication

-Monitoring

**Conclusions
et perspectives**

- La fin du « *one fits all* » ?
- Des formes plus adaptées aux besoins ?
 - Disponibilité
 - Composition
- Des plasmas enrichis ou déplétés (pour mieux répondre aux besoins) ?

- Un nouveau regard sur le plasma « cicatrisant » ?

- Deux nouvelles exigences
 - Les bons facteurs ciblés par le contrôle qualité
 - Actuellement, F VIII et Fibrinogène
 - Demain : ADAMTS13, Facteur C, Facteur S ?
 - Des tests prédictifs ou moniteurs d'efficacité thérapeutiques fiables

ogarraud@ints.fr

